

Requested Patent: WO0216329A1

Title: NOVEL PHENYLALANINE DERIVATIVES ;

Abstracted Patent: EP1288205 ;

Publication Date: 2003-03-05 ;

Inventor(s):

YOSHIMURA TOSHIHIKO (JP); CHIBA AKIRA (JP); MAKINO SHINGO (JP); SAGI KAZUYUKI (JP); SATAKE YUKO (JP); TSUJI TAKASHI (JP); IZAWA HIROYUKI (JP); MURATA MASAHIRO (JP); NAKANISHI EIJI (JP); OKUZUMI TATSUYA (JP); SUZUKI NOBUYASU (JP) ;

Applicant(s): AJINOMOTO KK (JP) ;

Application Number: EP20010956901 20010815 ;

Priority Number(s):

WO2001JP07039 20010815; JP20000248728 20000818; JP20010147451 20010517 ;

IPC Classification:

C07D239/96; C07D239/94; C07D401/12; C07D239/78; C07D253/08; C07D487/04; C07D471/04; C07D285/16; C07D265/26 ;

Equivalents: AU7874001, CA2420040, CZ20030481, NO20030744 ;

ABSTRACT:

Specified phenylalanine derivatives and analogues thereof have an antagonistic activity to  $\alpha$ 4 integrin. They are used as therapeutic agents for various diseases concerning  $\alpha$ 4 integrin.

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002 年 2 月 28 日 (28.02.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/16329 A1

(51) 国際特許分類: C07D 239/96, 239/94, 401/12, 239/78, 253/08, 487/04, 471/04, 285/16, 265/26, 487/04, 239/54, 403/04, A61K 31/517, 31/53, 31/519, 31/549, 31/536, 31/505, A61P 43/00, 29/00, 19/02, 1/04, 37/08, 17/00, 11/06, 17/06, 3/10, 9/00, 9/10, 35/00, 35/04, 37/06

千葉 明 (CHIBA, Akira) [JP/JP]. 中西英二 (NAKANISHI, Eiji) [JP/JP]. 村田正弘 (MURATA, Masahiro) [JP/JP]. 辻 尚志 (TSUJI, Takashi) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 医薬研究所内 Kanagawa (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/07039

(74) 代理人: 中村 稔. 外 (NAKAMURA, Minoru et al.); 〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2001 年 8 月 15 日 (15.08.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2000-248728 2000 年 8 月 18 日 (18.08.2000) JP  
特願2001-147451 2001 年 5 月 17 日 (17.05.2001) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 牧野真吾 (MAKINO, Shingo) [JP/JP]. 奥住竜哉 (OKUZUMI, Tatsuya) [JP/JP]. 吉村敏彦 (YOSHIMURA, Toshihiko) [JP/JP]. 佐竹裕子 (SATAKE, Yuko) [JP/JP]. 鈴木伸育 (SUZUKI, Nobuyasu) [JP/JP]. 井澤裕之 (IZAWA, Hiroyuki) [JP/JP]. 鷺 和之 (SAGI, Kazuyuki) [JP/JP].

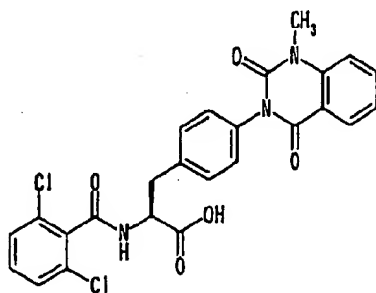
添付公開書類:

— 国際調査報告書

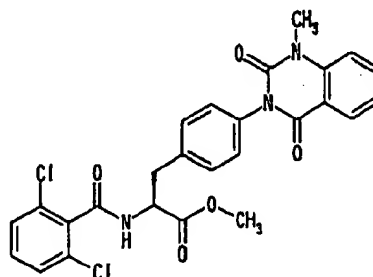
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL PHENYLALANINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 新規フェニルアラニン誘導体



(A)



(B)

(57) Abstract: Phenylalanine derivatives (A) and (B) and analogues thereof exhibit an α4 integrin inhibiting activity and are useful as remedies for various α4 integrin-related diseases. (A) (B)

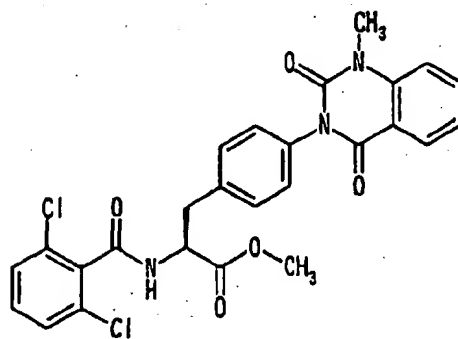
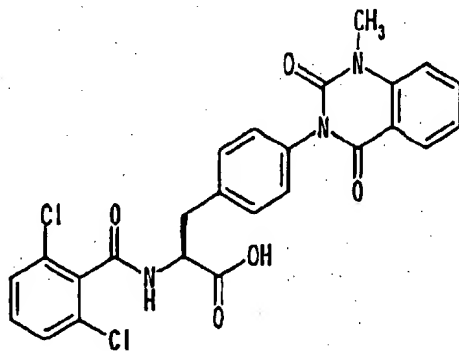
[続葉有]



---

(57) 要約:

下記のフェニルアラニン誘導体またはその類縁体は、 $\alpha 4$ インテグリン阻害活性を示し、これを $\alpha 4$ インテグリンに關与する各種疾病の治療薬として用いる。



## 明 細 書

## 新規フェニルアラニン誘導体

## 発明の背景

本発明は新規なフェニルアラニン誘導体及び医薬品としてのフェニルアラニン誘導体の使用に関するものである。また、 $\alpha 4$ インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患の治療薬または予防薬として有用な化合物に関する。

また、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移、移植拒絶などの時に、 $\alpha 4$ インテグリンの関与が示されており、本発明の化合物はその $\alpha 4$ インテグリンに対する阻害作用を示し、これにより上記疾患の治療薬または予防薬として有用な化合物に関する。

炎症反応において、組織が微生物の進入を受けたり損傷を受けた場合、微生物の排除や損傷組織の修復に白血球が重要な役割を果たすことは広く一般に認識されている。また、この際通常血液中を循環している白血球が血管壁を通り抜け、障害を受けた組織中へ新規に補充される必要があることも広く一般に認識されている。白血球の血管内から組織中への浸潤は、白血球上に発現される一群のヘテロ二量体タンパク質であるインテグリン分子により担われることが明らかにされている。インテグリン分子はその使用する $\beta$ 鎖により少なくとも8つのサブファミリー ( $\beta 1 \sim \beta 8$ サブファミリー) に分類されるが、その代表的なものとしては、主にコラーゲン、フィブロネクチン等の細胞外マトリックスへの細胞成分の接着に作用する $\beta 1$ 、 $\beta 3$ サブファミリー、免疫系の細胞—細胞間接着に作用する $\beta 2$ サブファミリー、そして主に粘膜系組織への白血球の浸潤に関与する $\beta 7$ サブ

ファミリーが知られている(Shimizu et al. Adv. Immunol.72:325-380,1999)。  
前述の $\alpha 4$ インテグリンとしては、この内 $\beta 1$ サブファミリーに属し $\alpha 4 \beta 1$ 鎖よりなるVLA-4(very late antigen-4)分子及び $\beta 7$ サブファミリーに属し $\alpha 4 \beta 7$ 鎖よりなるLPAM-1(lymphocyte Peyer's patch HEV adhesion molecule-1)分子の2種類が知られている。血中に循環している白血球の多くは通常、血管内皮細胞に対しての接着親和性は低く血管外へは移動出来ない。しかしながら、T細胞、B細胞を中心とするリンパ球は生理的条件下において血流中より血管壁を通過しリンパ組織へ移動後、リンパ管を経て再び血流中に戻る、いわゆるリンパ球ホーミングと言われる現象により血管外への移動を行う。LPAM-1分子は、パイエル板等の腸管リンパ組織へのリンパ球ホーミングに関与することが知られている(Butcher et al. Adv. Immunol.72:209-253,1999)。一方、炎症時には、炎症組織より放出されるサイトカイン、ケモカインにより血管内皮細胞が活性化され、白血球の血管内皮細胞への接着に関与する一群の細胞表面抗原(接着分子)の発現が惹起され、これらの接着分子を介し多くの白血球が血管外へ浸潤し、炎症組織へ到達する。

これら、白血球の接着を介した浸潤に関与する血管内皮細胞上の細胞表面抗原としては、主に好中球の接着に関与する接着分子E-セレクチン、主にリンパ球の接着に関与するICAM-1、VCAM-1、主にパイエル板等の腸管リンパ組織でのリンパ球の接着に関与するMAdCAM-1などが知られている(Shimizu et al. Adv. Immunol.72:325-380,1999)。これら接着分子の内、VCAM-1は、VLA-4及びLPAM-1の両者共通のリガンドとして、またMAdCAM-1は、LPAM-1のリガンドとして作用することが報告されている。VLA-4,LPAM-1共通のリガンドとして、細胞外マトリックスの一種であるフィブロネクチンも同様に知られている(Shimizu et al. Adv. Immunol.72:325-380,1999)。VLA-4の属する $\beta 1$ インテグリンサブファミリーは、リガンドとしてフィブロネクチン、コラーゲン、ラミニン等の細胞外マトリックスを用

いる少なくとも6つのインテグリン(VLA-1~VLA-6)より成る。VLA-5,  $\beta$ 3サブファミリー、 $\beta$ 5サブファミリーなど細胞外マトリックスをリガンドとするインテグリンの多くが、フィブロネクチン、ビトロネクチン、テネイシンやオステオポンチン中に存在するアルギニン-グリシン-アスパラギン酸(RGD)配列を認識するのに対し、VLA-4とフィブロネクチンとの結合ではこのRGD配列は関与せず、ロイシン-アスパラギン酸-バリン(LDV)をコア配列とするCS1ペプチド部分が関与する(Pulido et al. J. Biol. Chem. 266:10241-10245, 1991.)。Clementsらは、VCAM-1及びMAdCAM-1のアミノ酸配列中に、LDVと類似の配列を見いだした。VCAM-1及びMAdCAM-1分子のこのCS-1類似配列の一部を改変した変異体がVLA-4及びLPAM-1と結合出来ないことが明らかにされ(Clements et al. J. Cell Sci. 107:2127-2135, 1994, Vonderheide et al. J. Cell Biol. 125:215-222, 1994, Renz et al. J. Cell Biol. 125:1395-1406, 1994, Kilger et al. Int. Immunol. 9:219-226, 1997.)、本CS-1類似配列がVLA-4/ LPAM-1とVCAM-1/ MAdCAM-1との結合に重要であることが判明した。

また、CS-1類似構造を持つ同一のcyclic peptideがVLA-4及びLPAM-1とVCAM-1, MAdCAM-1及びCS-1 ペプチドとの結合を阻害することが報告されている (Vandervliet et al. J. Immunol. 158:1710-1718, 1997)。以上の事実は、適切な $\alpha$ 4インテグリン阻害剤(本文中での $\alpha$ 4インテグリン阻害剤とは、 $\alpha$ 4 $\beta$ 1及び/もしくは $\alpha$ 4 $\beta$ 7インテグリンを阻害する物質を意味する)を用いることにより $\alpha$ 4インテグリンとVCAM-1, MAdCAM-1, フィブロネクチンとの全ての相互作用を遮断可能であることを示す。

血管内皮細胞におけるVCAM-1の発現が、LPSやTNF- $\alpha$ 、IL-1等の起炎症性物質により誘導されること、そして炎症時には白血球の血流から炎症組織への浸潤がこのVLA-4/VCAM-1接着機構を用い行われることも知られている(Elices, Cell 60:577-584, 1990, Osborn et al. Cell 59:1203-1211, 1989, Issekutz et al. J.

Eex.Med. 183:2175-2184,1996.)。VLA-4は、活性化リンパ球、単球、エオジン好性白血球、マスト細胞、好中球細胞表面上に発現されるので、VLA-4/VCAM-1の接着機構はこれら細胞の炎症組織への浸潤に重要な役割を果たす。また、VLA-4は、黒色腫細胞をはじめ多くの肉腫細胞上に発現することも報告されており、VLA-4/VCAM-1の接着機構がこれら腫瘍の転移に関与することも明らかにされている。種々の病理学的過程にこのVLA-4/VCAM-1の接着機構が関与することは、種々の病理組織におけるVCAM-1の発現を検討することにより明らかにされている。即ち、活性化された血管内皮細胞に加え、VCAM-1はリウマチ様滑膜(van Dinther-Janssen, J. Immunol. 147:4207-4210,1991, Morales-Ducet et al. J. Immunol. 149:1424-1431,1992.)、喘息(ten Hacken et al. Clin. Exp. Allergy 12:1518-1525, 1998.)及びアレルギー疾患における肺及び気道上皮(Randolph et al. J. Clin. Invest. 104:1021-1029,1999)、全身性エリテマトデス (Takeuchi et al. J. Clin. Invest. 92:3008-3016,1993.)、シェーグレン症候群(Edwards et al. Ann. Rheum. Dis. 52:806-811,1993.)、多発性硬化症(Steffen et al. Am. J.Pathol. 145:189-201,1994.)、乾せん(Groves et al. J. Am. Acad. Dermatol. 29:67-72, 1993.)等の自己免疫疾患での炎症組織、動脈硬化斑(O'Brien et al. J. Clin. Invest. 92:945-951,1993.)、クローン病及び潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患での腸組織(Koizumi et al. Gastroenterol. 103:840-847,1992 and Nakamura et al. Lab. Invest. 69: 77-85,1993.)、糖尿病における膵島炎組織(Martin et al. J. Autoimmun.9:637-643,1996)、心臓及び腎臓移植拒絶中の移植片(Herskowitz et al. Am. J. Pathol. 145:1082-1094,1994 and Hill et al. Kidney Int. 47:1383-1391,1995.)などで発現の増強が見られることが報告されており、これら種々の病態においてもVLA-4/VCAM-1の接着機構が関与する。

事実、これら炎症性疾患における動物モデルにおいて、VLA-4もしくは、VCAM-1の抗体の生体内投与が病態の改善に有効であったことが多数報告されている。

具体的には、Yednockら及びBaronらは、多発性硬化症モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルにおいて、 $\alpha 4$  インテグリンに対する抗体の生体内投与が発症率の抑制もしくは脳脊髄炎の抑制に効果を示すことを報告している(Yednock et al. *Nature* 356:63-66,1992, Baron et al. *J. Exp. Med.* 177:57-68,1993.)。Zeiderらは、リウマチモデルであるマウスコラーゲン関節炎において $\alpha 4$  インテグリンに対する抗体の生体内投与が発症率を抑制することを報告している(Zeidler et al. *Autoimmunity* 21:245-252,1995.)。また、喘息モデルにおける $\alpha 4$  インテグリン抗体の治療効果は、Abrahamら及びSagaraらにより(Abraham et al. *J. Clin. Invest.* 93:776-787,1994 and Sagara et al. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 112:287-294,1997.)、炎症性腸疾患モデルにおける $\alpha 4$  インテグリン抗体の効果は、Podolskyら(Podolsky et al. *J. Clin. Invest.* 92:372-380,1993.)により、インシュリン依存型糖尿病モデルにおける $\alpha 4$  インテグリン抗体及びVCAM抗体の効果は、Baronらにより(Baron et al. *J. Clin. Invest.* 93:1700-1708,1994.)報告されている。また、動脈硬化での血管形成術後の再狭窄を $\alpha 4$  インテグリン抗体の投与が抑制可能なことも、バブーンモデルを用い明らかにされている(Lumsden et al. *J. Vasc. Surg.* 26:87-93,1997.)。同様に、 $\alpha 4$  インテグリンもしくはVCAM抗体が、移植片拒絶の抑制及び癌転移の抑制に有効であることも報告されている(Isobe et al. *J. Immunol.* 153:5810-5818,1994 and Okahara et al. *Cancer Res.* 54:3233-3236,1994.)。

LPAM-1のリガンドであるMAdCAM-1は、VCAM-1とは異なり腸管粘膜、腸間膜リンパ節、パイエル板、脾臓中の高内皮細静脈(High endothelial venule; HEV)上に恒常的に発現し、粘膜系リンパ球のホーミングに関与することは前述した。LPAM-1/MAdCAM-1接着機構が、リンパ球ホーミングにおける生理的役割に加え、幾つかの病理的過程にも関与することも知られている。Briskinらは、クローン病及び潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患の腸管炎症局所でのMAdCAM-1の発現増強を報告

している(Briskin et al. Am. J. Pathol. 151:97-110,1997.)。また、Hanninenらはインシュリン依存性糖尿病モデルであるNODマウスの膵島炎組織中で、発現誘導が観察されることを報告している(Hanninen et al. J. Immunol. 160:6018-6025,1998.)。これら病態において、LPAM-1/MAdCAM-1接着機構が病態の進展に関与することは、抗MAdCAM抗体もしくは、抗 $\beta$ 7インテグリン抗体の生体内投与により、炎症性腸疾患のマウスモデル(Picarella et al. J. Immunol. 158:2099-2106,1997.)や前述のNODマウスモデルにおいて病態の改善が認められる(Hanninen et al. J. Immunol. 160:6018-6025,1998 and Yang et al. Diabetes 46:1542-1547,1997.)ことにより明白である。

以上の事実は、適当なアンタゴニストによるVLA-4/VCAM-1, LPAM-1/VCAM-1, LPAM-1/MAdCAM-1接着機構の遮断は、前述の慢性炎症性疾患の治療に関し有効である可能性を提供する。前述のVLA-4アンタゴニストとしての抗VLA-4抗体の使用は、W093/13798, W093/15764, W094/16094, 及びW095/19790に記載されている。また、VLA-4アンタゴニストとしてのペプチド化合物は、W094/15958, W095/15973, W096/00581, W096/06108に、そしてVLA-4アンタゴニストとしてのアミノ酸誘導体は、W099/10312, W099/10313, W099/36393, W099/37618及びW099/43642に記載されている。しかしながら、経口吸収性の欠如、長期使用での免疫原性等の理由で実際に治療に用いられているものは現在のところ存在しない。

#### 発明の開示

本発明は、 $\alpha$ 4インテグリン阻害作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、 $\alpha$ 4インテグリン阻害作用を有する、経口投与可能な化合物を提供することを目的とする。

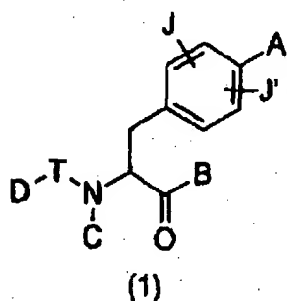
本発明は、又、 $\alpha$ 4インテグリン阻害剤を提供することを目的とする。

本発明は、又、上記新規化合物を含有する医薬組成物を提供することを目的とする。

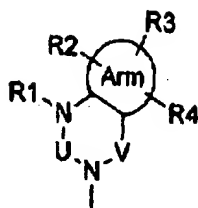
本発明は、又、 $\alpha 4$ インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移、移植拒絶いずれかの治療剤または予防剤を提供することを目的とする。

発明者らは、上記の課題を解決するために、種々のフェニルアラニン誘導体を合成し $\alpha 4$ インテグリン阻害活性を調べた結果、ある特定の新規フェニルアラニン誘導体に優れた $\alpha 4$ インテグリン阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するにいたった。

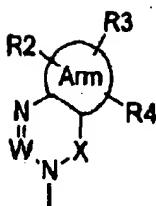
すなわち、本発明は下記一般式(1)で示されるフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を提供する。



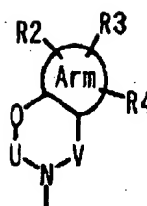
[Aは下記一般式(2)、(3)、(3-1)又は(3-2)で表される基のいずれかを表し、



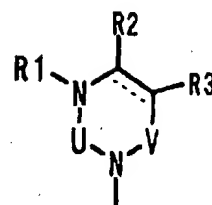
(2)



(3)



(3-1)



(3-2)

(式中Armは酸素原子、硫黄原子または窒素原子より選ばれるヘテロ原子を0、1、2、3または4個含んだ環状アルキル基または芳香環である。式(3-2)中の実線と点線の複合線は、単結合、または二重結合をあらわす。また、U、V、XはC(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、C(-R5)(-R6)、C(=C(R5)(R6))、C(=S)、S(=O)、P(=O)(-OH)、P(-H)(=O)のいずれかを表し、WはC(-R7)、窒素原子のいずれかを表し、

ここで、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、置換された低級アルキル基、低級アルケニル基、置換された低級アルケニル基、低級アルキニル基、置換された低級アルキニル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルコキシ基および低級アルキルチオ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基および低級アルキルチオ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基および低級アルキルチオ基、環状アルキル(環中にヘテロ原子を含んでも良い)オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ハ

ロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基、アンモニウム基のいずれかを表し、また、R 5 及び R 6 は結合して環を形成してもよく、場合により、環中に 1 または 2 個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてよく、

B はヒドロキシル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシルアミノ基のいずれかを表し、

C は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基のいずれかを表し、

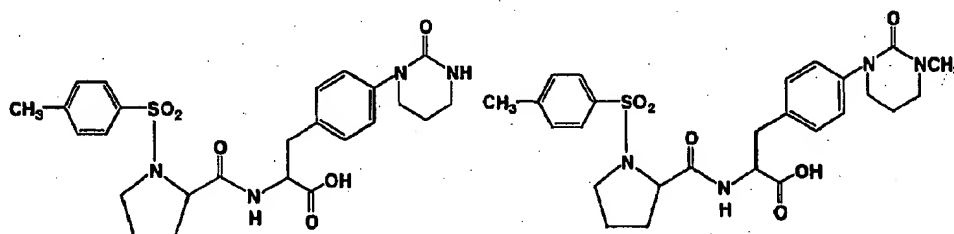
D は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキル（環中にヘテロ原子を含んでも良い）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル

基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表す。

また、C及びDは結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでもよい。

Tは原子間結合、C(=O)、C(=S)、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、N(H)-C(=O)、N(H)-C(=S)のいずれかを表し、

J及びJ'はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基のいずれかを表す。但し、Aが式(3-2)を表す場合、下記式(A-1)及び(A-2)は、一般式(1)で表されるフェニルアラニン誘導体に含まれないものとする。]



(A-1)

(A-2)

本発明は、上記フェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする $\alpha 4$ インテグリン阻害剤を提供する。

本発明は、上記フェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を含有する医薬組成物を提供する。

本発明は、又、上記フェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする $\alpha 4$ インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移、移植拒絶いずれかの治療剤または予

防剤を提供する。

#### 発明を実施するための最良の形態

本明細書における低級アルキル基等の「低級」という語は、炭素数が1～6の基を意味し、好ましくは炭素数1～4である。アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルカノイル基、アルキルアミノ基等の成分としてのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基は直鎖若しくは分岐鎖状であることができる。アルキル基の例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、セカンダリーブチル基、ターシャリーブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などが挙げられ、炭素数1～6が好ましく、より好ましくは、1～4である。アルケニル基はビニル基、プロベニル基、ブテニル基、ペンテニル基等が挙げられ、炭素数2～6が好ましく、より好ましくは、2～4である。アルキニル基としてはエチニル基、プロビニル基、ブチニル基等が挙げられ、炭素数2～8が好ましく、より好ましくは、2～4である。環状アルキル基は、置換または無置換の環状アルキル基を意味し、例としてはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ノルボルニル基、アダマンチル基、シクロヘキセニル基等があげられ挙げられ、炭素数3～8が好ましく、より好ましくは、3～5である。アルコキシ基としてはメトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基等が挙げられ挙げられ、炭素数1～6が好ましく、より好ましくは、1～4である。ヘテロ原子は窒素、酸素、イオウ等が挙げられる。ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示している。ハロゲノアルキル基としてはクロロメチル基、トリクロロメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオルエチル基、ペンタフルオロメチル基等が挙げられる。ハロゲノアルコキシ基としてはトリクロロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等が挙げられる。ヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル

基、ヒドロキシエチル基等が挙げられる。環中にヘテロ原子を含んでも良い環状アルキル基は、置換または無置換のどちらでもよく、例としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ウラシル基等の4～8員環が好ましく、より好ましくは5～7員環である。

本明細書においてアリール基は、置換または無置換のアリール基を意味し、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基及び置換されたフェニル基であり、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基が特に置換基として好ましい。ヘテロアリール基は置換または無置換のヘテロアリール基を意味し、ビリジル基、ピラジル基、ピリミジル基、ピラゾリル基、ピロリル基、トリアジル基、フリル基、チエニル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾイミダゾリル基等が挙げられ、好ましくはビリジル基、ピラジル基、ピリミジル基、フリル基、チエニル基及び置換されたビリジル基、フリル基、チエニル基等であり、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基が特に置換基として好ましい。アリール基で置換された低級アルキル基はたとえば、置換または無置換のベンジル基、置換または無置換のフェネチル基等があげられ、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基が特に置換基として好ましい。ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基の例としては例えばビリジルメチル基が挙げられハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基が特に置換基として好ましい。アルカノイル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ピバロイル基等が挙げられる。アロイル基としてはそれぞれ置換または無置換のベンゾイル基、ビリジルカルボニル基等が挙げ

られ、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基が特に置換基として好ましい。ハロゲノアルカノイル基としては、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基等が挙げられる。アルキルスルホニル基としては、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基等があげられる。アリールスルホニル基としてはベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基等が挙げられる。ヘテロアリールスルホニル基としては、ピリジルスルホニル基等があげられる。ハロゲノアルキルスルホニル基としては、トリフルオロメタンスルホニル基等が挙げられる。アルキルオキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ターシャリーブトキシカルボニル基等、またアリール置換アルコキシカルボニル基としてはベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基等があげられる。置換カルバモイル基としては、メチルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基、置換フェニルカルバモイル基、等が挙げられ、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基が特に置換基として好ましい。置換チオカルバモイル基としては、メチルチオカルバモイル基、フェニルチオカルバモイル基、置換フェニルチオカルバモイル基等が挙げられハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基が特に置換基として好ましい。本明細書において置換アミノ基とは、モノ置換あるいは、ジ置換アミノ基を示し、その置換基としては、低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルカノイル基、アロイル基、ハロゲノ低級アルカノイル基、低級アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、ヘテロアリールスルホニル基、ハロゲノアルキルスルホニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、アリール置換低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、置換または無置換のチオカルバモイル基が挙げられる。アンモニウム基として

は例えばトリアルキルアンモニウム基が挙げられる。

また本発明の一般式(1)で示されるフェニルアラニン誘導体は、不斉炭素を含む為、光学異性体も考えられるが、本発明で示している化合物はこの光学異性体も含んでいる。ただし、L体が好ましい。

また、ジアステレマーが存在する化合物については、そのジアステレオマー及びジアステレオマー混合物も含まれる。また、本発明の一般式(1)で示されるフェニルアラニン誘導体は移動性の水素原子を含む為、種々の互変異性体も考えられるが、本発明で示している化合物はこの互変異性体も含んでいる。また、本発明化合物におけるカルボキシル基は、生体内でカルボキシル基に変換される適当な置換基により置換されていてもよく、そのような置換基としては、例えば低級アルコキシカルボニル基が挙げられる。

上記一般式(1)において、

Aで表される基としては一般式(2)、(3)共に好ましく、一般式(2)、(3)中のArmは、芳香環が好ましく、特にベンゼン環、置換されたベンゼン環が好ましい。又、一般式(2)中のR1は、水素原子、低級アルキル基、置換された低級アルキル基が好ましく、ここで置換基としては、フェニル基、シアノ基、カルボキシル基等が好ましい。又、一般式(2)、(3)中のR2~R4は、水素原子、ハロゲン、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、置換または無置換アミノ基、アンモニウム基が好ましい。

Bで表される基としてはヒドロキシル基が好ましい。又、低級アルコキシ基も好ましい。

Cで表される基としては低級アルキル基又は水素原子が好ましく、より好ましくは水素原子である。

Dで表される基としては環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)

、アリール基、ヘテロアリール基が好ましい。

ここで、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基は置換または無置換を意味し、ここで置換基としては上記R1、R2、R3、R4、R5、R6およびR7で述べたものと同様の置換基等が挙げられる。

これらの中でも、Dで表される基としては、特に置換又は無置換シクロヘキシル若しくはフェニル基が好ましく、特にその置換基としては、1～3個、好ましくは、1又は2個の低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基、ハロゲン原子が好ましい。

J及びJ'で表される基としては水素原子が好ましい。

Tで表される基としてはC(=O)が好ましい。

UとVとXはC(=O)、C(=S)であるのが好ましく、特にC(=O)が好ましい。WはC(-R7)が好ましく、-R7は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基であるのが好ましい。

本発明においては、さらに、一般式（1）において、Aが、一般式（2）又は（3）で表される基のいずれかを表し、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7はそれぞれ同じでも異なってもよく、次の基を表すのが好ましい。

水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、置換された低級アルキル基、低級アルケニル基、置換された低級アルケニル基、低級アルキニル基、置換された低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルコキシ基および低級アルキルチオ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基および低級アルキルチオ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコ

キシ基および低級アルキルチオ基、環状アルキル（環中にヘテロ原子を含んでも良い）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表し、また、R 5 及び R 6 は結合して環を形成してもよく、場合により、環中に 1 または 2 個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてよい。

本発明においては、さらに、一般式 (1) において、

B がヒドロキシ基又は低級アルコキシ基、

C が水素原子または低級アルキル基、

J 及び J' がそれぞれ水素原子であり、

一般式 (2)、(3) 中において、

V、X が  $C(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(-R5)(-R6)$  のいずれかで表される基、

U が  $C(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(-R5)(-R6)$ 、 $C(=C(R5)(R6))$ 、 $C(=S)$ 、 $S(=O)$ 、 $P(=O)(-OH)$ 、 $P(-H)(=O)$  のいずれかを表される基

であるのが好ましい。

又、一般式 (1) において、

B がヒドロキシ基又は低級アルコキシ基、

C が水素原子または低級アルキル基、

J 及び J' がそれぞれ水素原子であり、

一般式 (2)、(3) 中において

Arm がベンゼン環、または酸素原子、硫黄原子または窒素原子より選ばれるヘテ

ロ原子を1、2、3または4個含んだ芳香環であるのが好ましい。

又、一般式(1)において、

Bがヒドロキシル基又は低級アルコキシ基、

Cが水素原子または低級アルキル基、

J及びJ'がそれぞれ水素原子であり、

一般式(2)、(3)中において、

Armがベンゼン環、または酸素原子、硫黄原子または窒素原子より選ばれるヘテロ原子を1、2、3または4個含んだ芳香環であり、

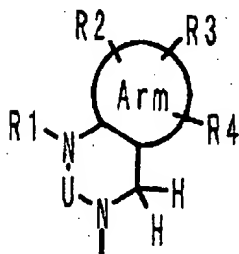
V、XがC(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、C(-R5)(-R6)のいずれかで表される基、

UがC(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、C(-R5)(-R6)、C(=C(R5)(R6))、C(=S)、S(=O)、P(=O)(-OH)、P(-H)(=O)のいずれかを表される基

であるのが好ましい。

又、一般式(1)中、Cが水素原子を示し、TがC(=O)を示すのが好ましい。

又、一般式(1)において、Aが、下記式(3-3)で表されるのが好ましい。



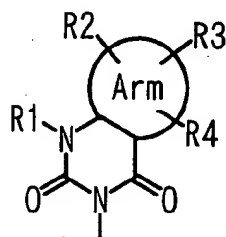
(3-3)

(式中、Arm、U及びR1～R4は上記と同じである。)

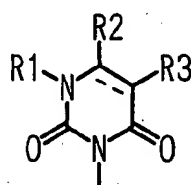
一般式(3-3)において、Armは、芳香環が好ましく、特にベンゼン環

、置換されたベンゼン環が好ましい。また、一般式(3-3)中のR1は、水素原子、低級アルキル基、又はフェニル基、シアノ基若しくはカルボキシル基で置換された低級アルキル基が好ましい。また、一般式(3-3)中R1~4は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基または無置換アミノ基が好ましい。

又、一般式(1)において、Aが、下記式(3-4)あるいは(3-5)で表されるのが好ましい。



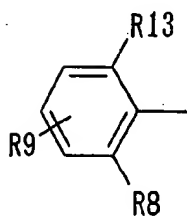
(3-4)



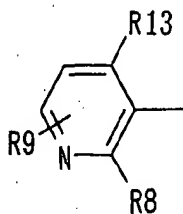
(3-5)

(式中、Arm、R1~R4は上記と同じであり、式(3-5)中の実線と点線の複合線は、単結合、または二重結合を表す。)

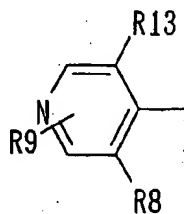
又、一般式(1)において、Dが、下記式(4-1)、(4-2)、(4-3)、又は(4-4)で表されるのが好ましい。



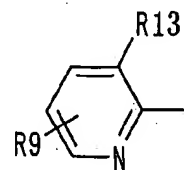
(4-1)



(4-2)



(4-3)



(4-4)

[式中、R13はハロゲン原子またはメチル基を示し、R8はハロゲン原子、メチ

ル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、水素原子を示し、R 9は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでもよい）、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでもよい）で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、トリアルキルアンモニウム基、メタンスルホニルアミノ基、テトラゾール基を示す。]

上記式中、式（4-1）が好ましく、特に式（4-1）中、R13、R 8は塩素原子を示し、R 9は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでもよい）、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、トリアルキルアンモニウム基を示すのが好ましい。

又、一般式（1）中において、

Aが、式（3-4）で表され、

Armがベンゼン環、ピリジン環、ピラゾール環、シクロヘキサン環であり、

R 1が低級アルキル基であり、

R 2、R 3、R 4はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでもよい）、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでもよい）で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、トリアルキルアンモニウム基のいずれかで表される基であるのが好ましい。

又、一般式（1）中において、Aが、式（3-4）あるいは（3-5）で表さ

れ、

Dが式(4-1)、(4-2)、(4-3)、又は(4-4)で表され、

Bがヒドロキシ基または低級アルコキシ基、

Cが水素原子、

JおよびJ'がそれぞれ水素原子であり、

TがC(=O)であるのが好ましい。

本発明では、さらに、一般式(1)中において、

Aが、式(3-4)で表され(式中、Armがベンゼン環、ビリジン環、ピラゾール環、シクロヘキサン環であり、

R<sub>1</sub>が低級アルキル基であり、

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでもよい)、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでもよい)で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、トリアルキルアンモニウム基のいずれかで表される基であり)、

Dが式(4-1)であり(式中、R<sub>13</sub>、R<sub>8</sub>は塩素原子、R<sub>9</sub>は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでもよい)、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、トリアルキルアンモニウム基、を示す。)、

Bがヒドロキシ基または低級アルコキシ基、

Cが水素原子、

JおよびJ'がそれぞれ水素原子であり、

TがC(=O)であるのが好ましい。

本発明では、又、一般式(1)中、Aが式(3-3)で表され、式(3-3)中、UはC(=O)又はC(=S)を示し、R<sub>1</sub>は低級アルキル基を示し、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでもよい)、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでもよい)で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、トリアルキルアンモニウム基のいずれかを示し、

Cが水素原子を示し、

Dが式(4-1)、(4-2)、(4-3)、又は(4-4)で表され、

TがC(=O)を示すのが好ましい。

本発明では、さらに、Aが式(3-3)で表され、式(3-3)中、UはC(=O)又はC(=S)を示し、R<sub>1</sub>はメチル基又はエチル基を示し、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでもよい)、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、トリアルキルアンモニウム基のいずれかを示し、

Bがヒドロキシ基又は低級アルコキシ基を示し、

Cが水素原子を示し、

Dが式(4-1)で表され、式(4-1)中、R<sub>13</sub>、R<sub>8</sub>は塩素原子を示し、

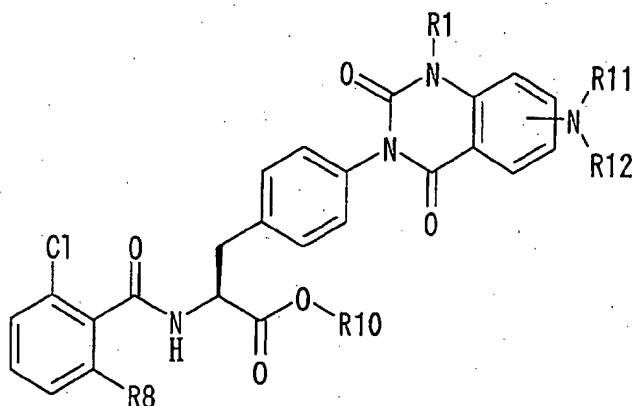
R<sub>9</sub>は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、環状アルキル基(環

中にヘテロ原子を含んでもよい)、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、トリアルキルアンモニウム基を示し、

TがC(=O)を示し、

J及びJ'は水素原子を示すのが好ましい。

本発明では、さらに、下記の式で表されるフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。

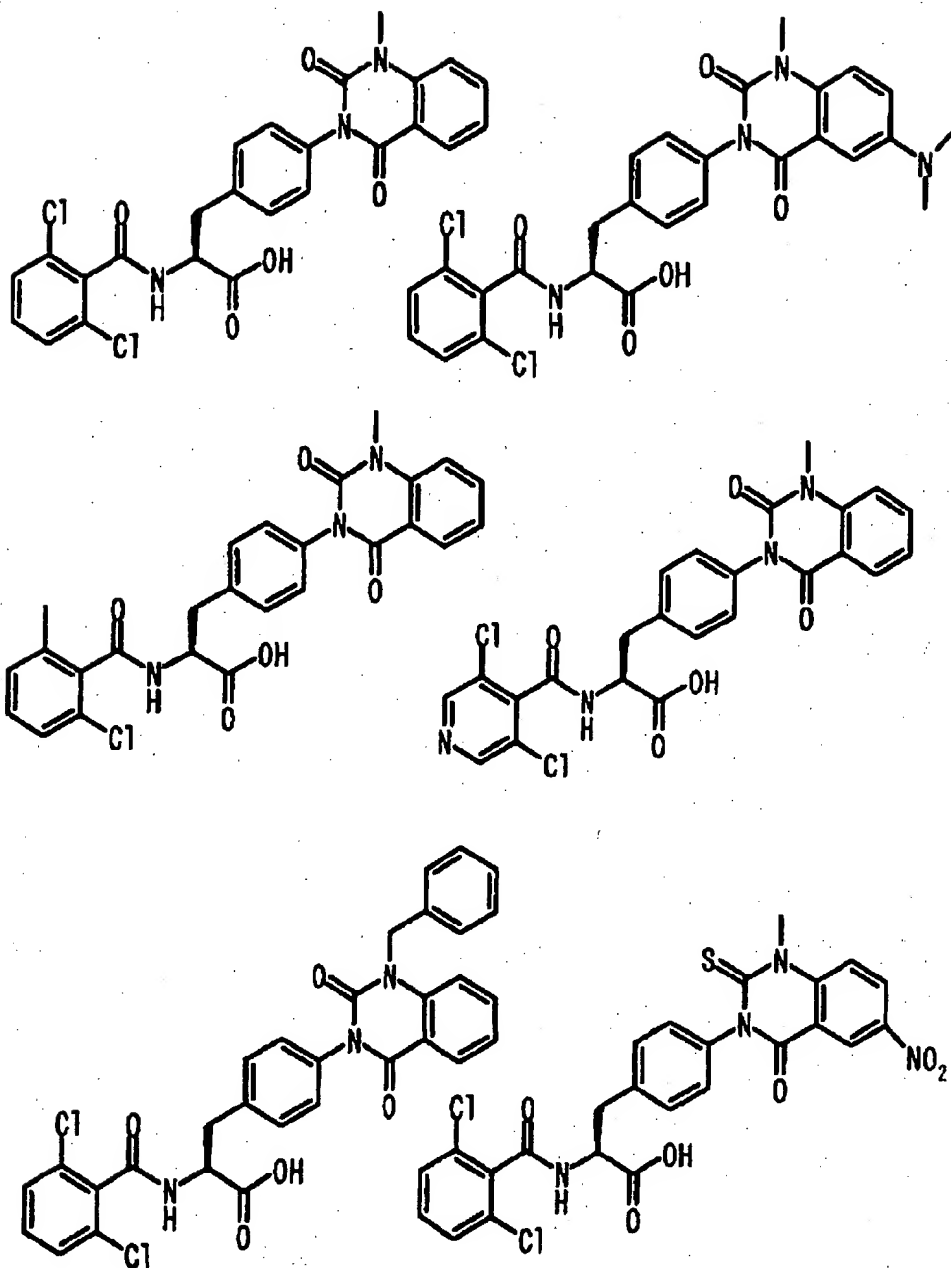


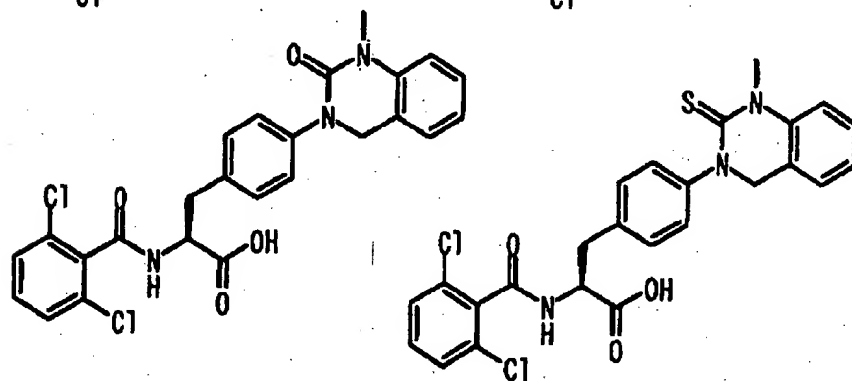
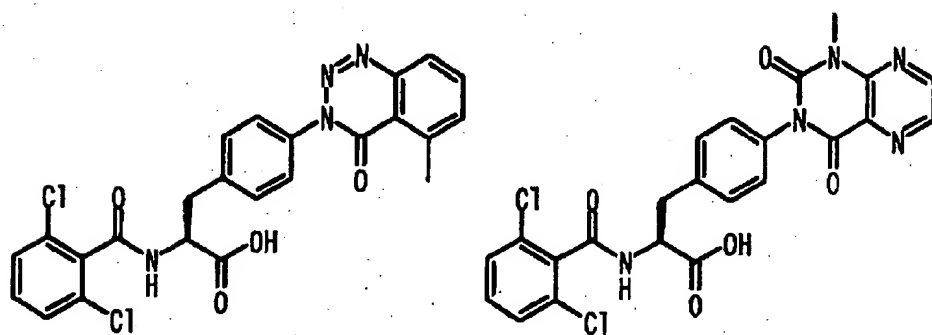
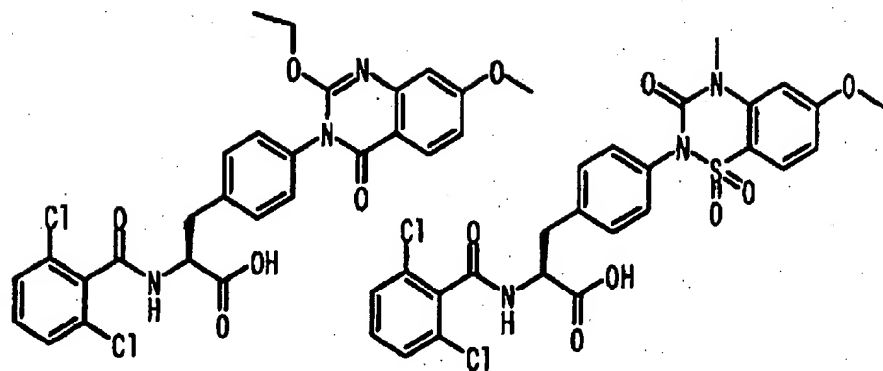
(式中、R1はメチル基又はエチル基を示し、R8はハロゲン原子又はメチル基を示し、R10は水素原子又は低級アルキル基を示し、R11、R12は同じでも異なってもよく水素原子、メチル基、エチル基又はプロピル基を示し、またR11、R12は結合して環を形成してもよくその場合R11-R12はトリメチレン、テトラメチレン又はペンタメチレン基を示す。)

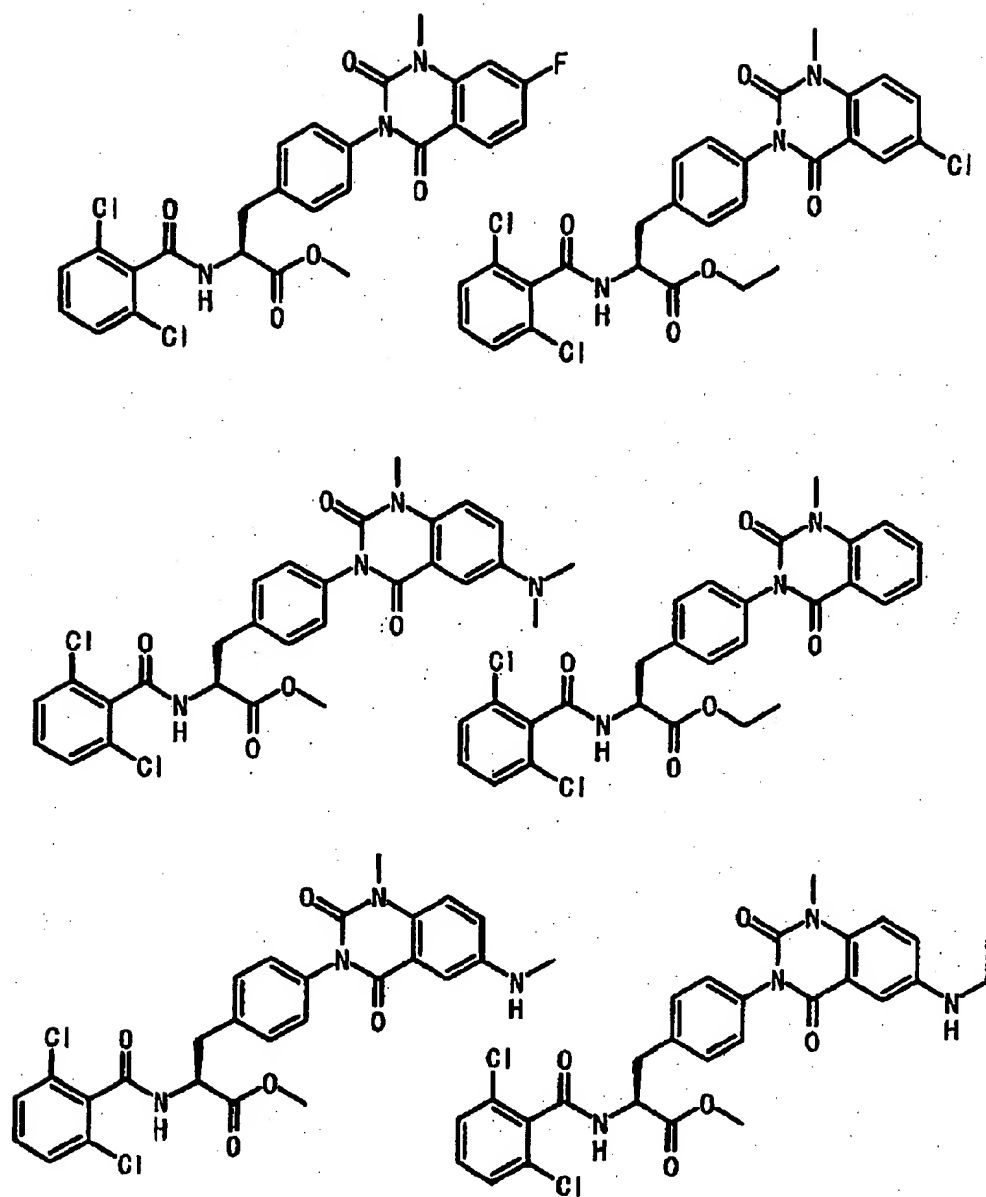
このときR10が低級アルキル基を示すのがさらに好ましい。

より具体的には、これらに限定されるものではないが、実施例に記載の化合物が好ましい。

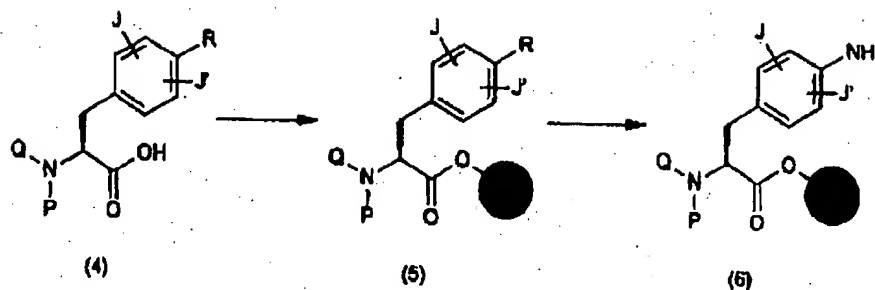
特に、下記の式で表されるもの又はその医薬的に許容しうる塩が好ましい。







本発明のフェニルアラニン誘導体（１）の製造方法の例として、例えばＢがヒドロキシル基である場合は次に示した方法を用いることにより製造することができる。



● : 固相担体をあらわす

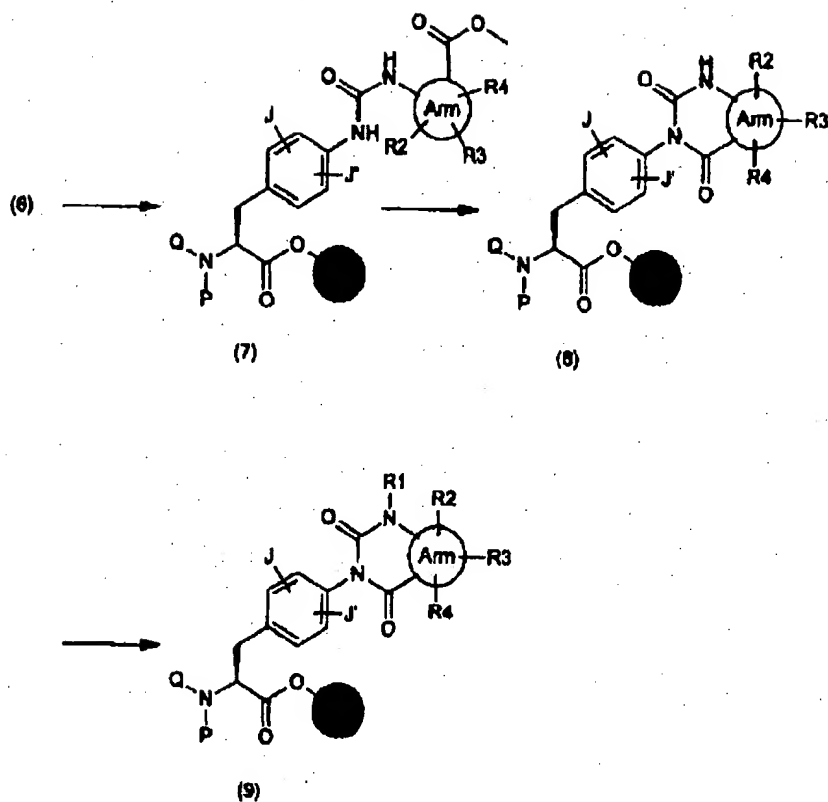
適切に保護されたカルボン酸 (4) を定法に基づいて樹脂に導入する。この時、カルボン酸 (4) の置換基 P については一般式 (1) の説明の中で述べられた C の構造を持つか、または合成工程のいずれかの時点で C へと変換可能な置換基、またはその置換基が適切な形で保護された構造をとる。また、カルボン酸 (4) の置換基 Q については一般式 (1) の説明の中で述べられた D-T の構造を持つか、または合成工程のいずれかの時点で D-T へと変換可能な置換基、またはその置換基が適切な形で保護された構造をとる。さらに、カルボン酸 (4) の置換基 R については、 $\text{NH}_2$  へと変換可能な置換基、または  $\text{NH}_2$  基が適切な形で保護された構造をとる。

導入の反応条件としては例えば、必要に応じて HOAt (1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール)、HOBt (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)、DMAP (ジメチルアミノピリジン) 等の適切な添加剤と共に DIC (ジイソプロピルカルボジイミド)、DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド)、EDC (1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド) などの縮合剤を用い、ジクロロメタン、DMF (N,N-ジメチルホルムアミド)、NMP (N-メチル-2-ピロリドン) 等の有機溶媒中で反応させることができる。例えば

樹脂としてWangレジンを用いた場合にはピリジンと2, 6-ジクロロベンゾイルクロリドの存在下DMF中で反応を行いエステル(5)が得られる。

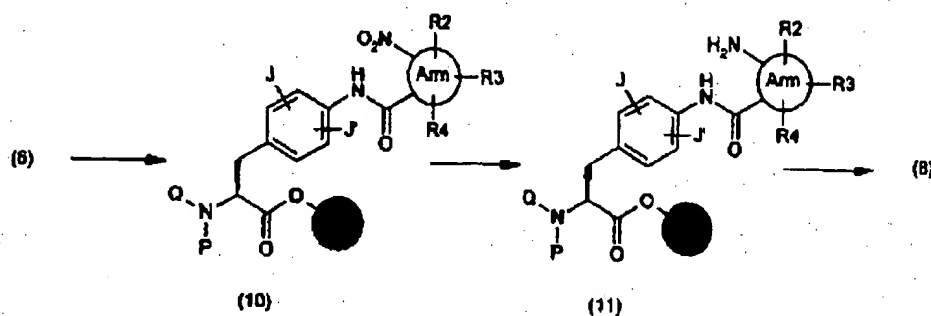
エステル(5)は選択された置換基Rに応じて適切な条件にてアミン(6)へと導ける。例えばRとしてニトロ基を用いた場合にはNMP、DMF、エタノールなどの溶媒中で $\text{SnCl}_2$ またはその水和物などの還元剤を作用されることによりアミン(6)へと導くことができる。また、Fmoc基(9-フルオレニルメトキシカルボニル基)により保護されたアミンの場合(FmocNH)は、DMFなどの溶媒中でピペリジン等の塩基の作用で脱保護され、アミン(6)へと導くことができる。

一般式(1)においてAが一般式(2)であり、U, Vが共に $\text{C}(=\text{O})$ であるキナゾリンジオン(9)は、アミン(6)に対してオルト位にカルボン酸エステル基を有するイソシアネートを反応させることでウレア(7)に導いた後、DMFなどを溶媒に用いたピペリジン、または、TMG(テトラメチルグアニジン)などの塩基処理によりキナゾリンジオン(8)へと閉環させ、さらに、アルキルハライドやアリールハライドなどの試薬を用いて反応する、あるいは、アルコールを用いた光延反応を行うことにより得ることができる。



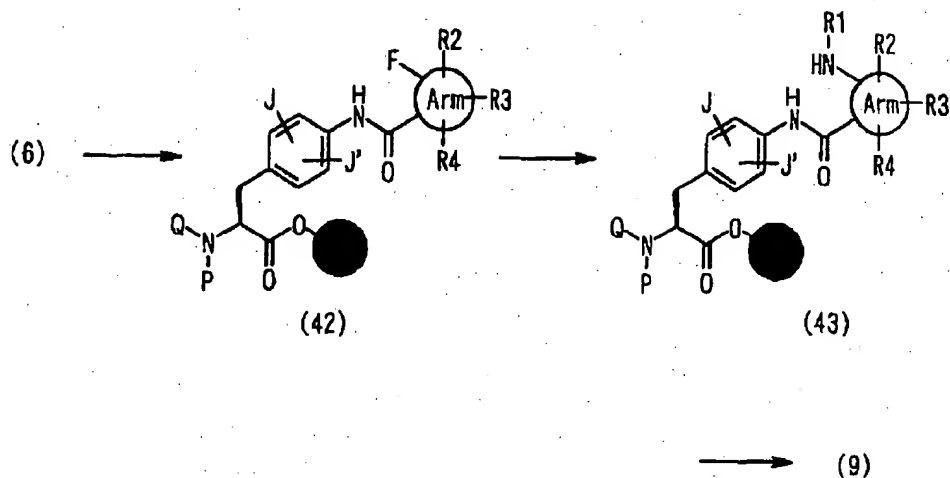
また、一般式 (1) において A が一般式 (2) であり、U、V が共に  $\text{C}(=\text{O})$  であるキナゾリンジオン (9) のその他合成方法の例としては、アミン (6) と、NMP などの溶媒中において 2, 6-ルチジン塩基存在下でオルト位にニトロ基を有するカルボン酸クロライドとの反応、または、DMF, NMP, ジクロロメタンなどの有機溶媒中で必要に応じて HOAt、HOBt 等の適切な添加剤とともに DIC 等の縮合剤を用いて活性化されたオルト位にニトロ基を有するカルボン酸との反応により得られたアミド (10) について、ニトロ基を  $\text{SnCl}_2$  またはその水和物などにより還元することでアミン (11) へ導いた後、CDI (カルボニルジイミダゾール)、トリホスゲン、p-ニトロフェニルクロロホルメートなどの試薬で環化させることでキナゾリンジオン (8) を得る方法が挙げられる。

また、その他の合成法の例として(6)とDMF、NMP、ジクロロメタンなどの有機溶媒中で必要に応じてHOAt、HOBt等の適切な添加剤とともにDIC等の縮合剤を用いて活性化されたオルト位にアミノ基を有するカルボン酸との反応により得られたアミド(11)について、CDI、トリホスゲン、p-ニトロフェニルクロロフォルメートなどの試薬で環化させることでキナゾリンジオン(8)を得る方法が挙げられる。この方法において用いるカルボン酸に各種サリチル酸を用い、エタノールアミン等の塩基で処理した後、CDI、トリホスゲン、p-ニトロフェニルクロロフォルメートなどの試薬で環化させると、一般式(1)においてAが一般式(3-1)であり、UとVがC(=O)の場合の合成の一方法となる。

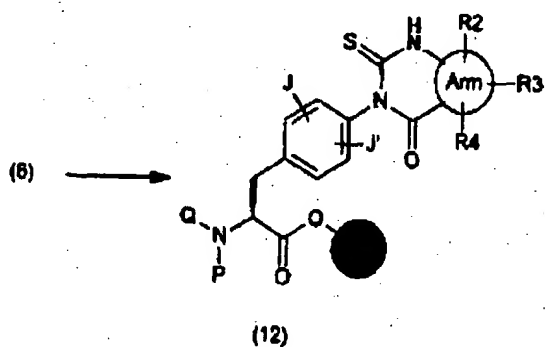


一般式(1)においてAが一般式(2)であり、U、Vが共にC(=O)で、R2、R3あるいはR4としてニトロ基などの電子吸引性の置換基を有するキナゾリンジオン(9)は、(6)とDMF、NMP、ジクロロメタンなどの有機溶媒中で必要に応じてHOAt、HOBt等の適切な添加剤とともにDIC等の縮合剤を用いて活性化されたオルト位にフルオロ基を有するカルボン酸との反応により得られたアミド(42)について、フルオロ基をアミンで置換することでアミン(43)へ導いた後、CDI、トリホスゲン、p-ニトロフェニルクロロフォルメート

などの試薬で環化させることで得られる。

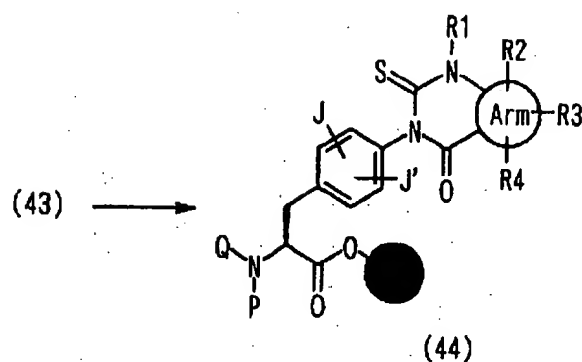


また、一般式 (1) において A が一般式 (2) であり、U が  $C(=S)$ 、V が  $C(=O)$  であるエステル (12) の合成方法の例としては、NMP などの溶媒中においてオルト位にカルボン酸エステル基を有するイソチオシアネートとアミン (6) を反応させることにより得ることができる。

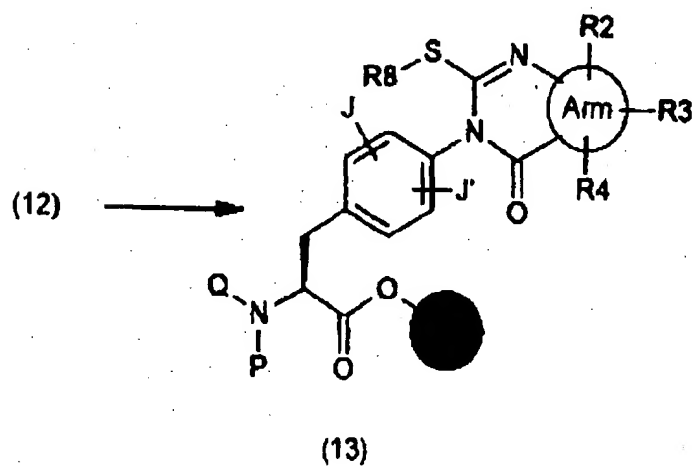


また、一般式 (1) において A が一般式 (2) であり、U が  $C(=S)$ 、V が  $C(=O)$  であるエステル (44) の合成方法の例としては、デカヒドロナフタレン、トルエンなどの溶媒中でチオカルボニルジイミダゾールとアミン (43) と反応させ

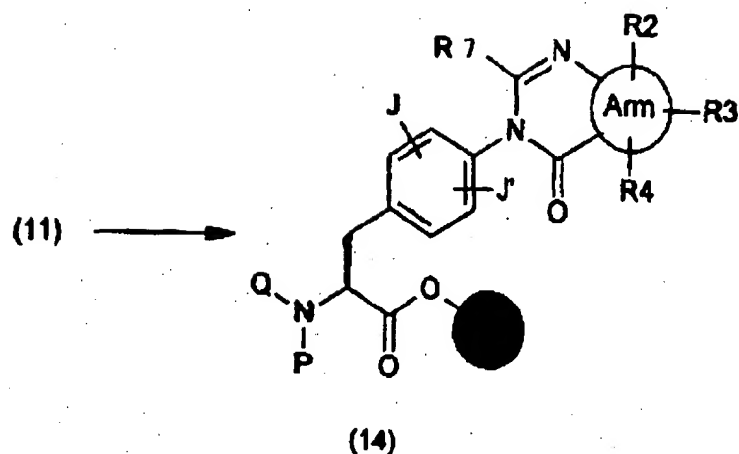
ることにより得るという方法が挙げられる。



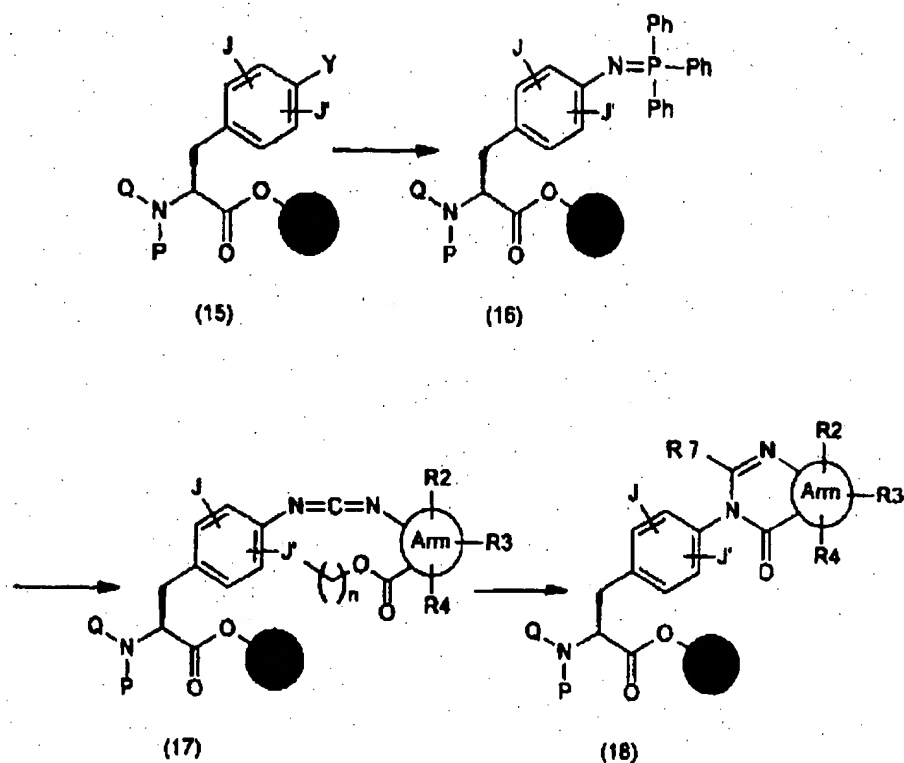
また、一般式 (1) において A が一般式 (3) であり、W が C(-R7) であるエステル (13) の中で、特に R7 が低級アルキルチオ基、環状アルキル基 (環中にヘテロ原子を含んでも良い) で置換された低級アルキルチオ基、アリール基で置換された低級アルキルチオ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキルチオ基である場合は、エステル (12) とアルキルハライド、アリールハライドなどの試薬との反応で得ることができる。



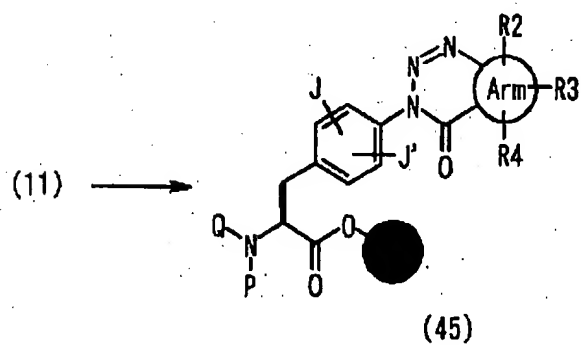
また、一般式(1)においてAが一般式(3)であり、WがC(-R<sub>7</sub>)であるエステル(14)の中で、特にR<sub>7</sub>が水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキル(環中にヘテロ原子を含んでも良い)オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基の場合は、アミン(11)と種々のオルソフォルメートまたはその等価体との反応により得ることができ、また、アルデヒドもしくはアセタールとの反応後に酸化することによっても得ることができる。



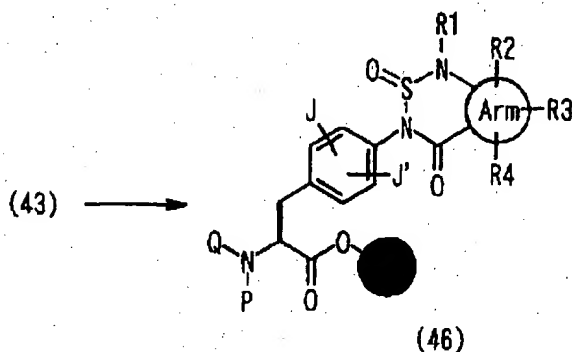
一般式 (1) において A が一般式 (3) であり、W が C(-R7) であるエステル (14) の中で、特に R7 が置換アミノ基の場合は、以下のように合成することができる。まず、エステル (15) において、Y はアジド基またはアミノ基などであり、それぞれ、トリフェニルホスフィン又はジイソプロピルアゾジカルボン酸の存在下、トリフェニルホスフィンを作用させることによりイミノホスフィン (16) へ導くことができる。イミノホスフィン (16) とオルト位にカルボン酸エステルを有するイソシアネートとの Aza-Wittig 反応によりカルボジイミド (17) に導いた後 (n は 0 から 4 を表す。)、アミンのカルボジイミドへの求核攻撃と続く閉環反応によりエステル (18) を合成することができる。



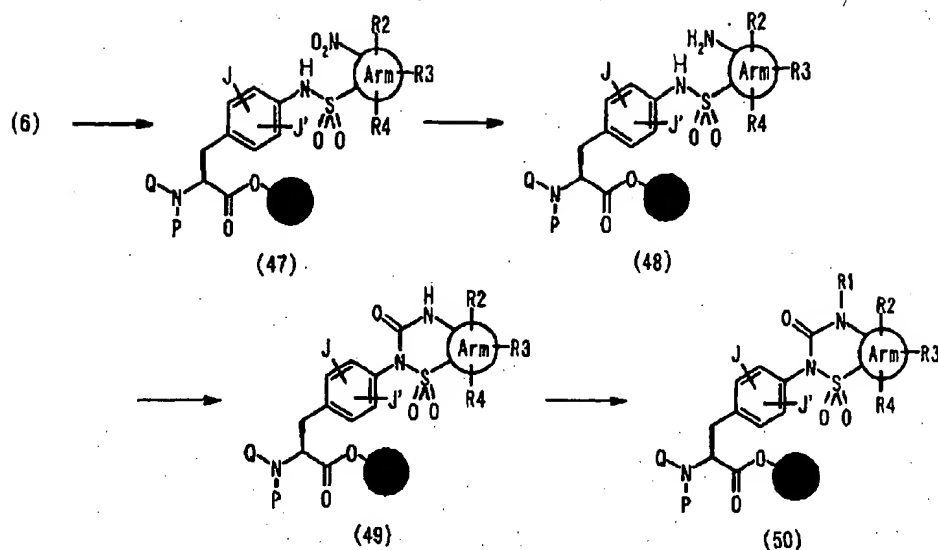
一般式 (1) において A が一般式 (3) であり、W が N で、X が C(=O) であるエステル (45) の合成法の例として、酢酸などの溶媒中、亜硝酸ナトリウムとアミン (11) を反応させる方法が挙げられる。



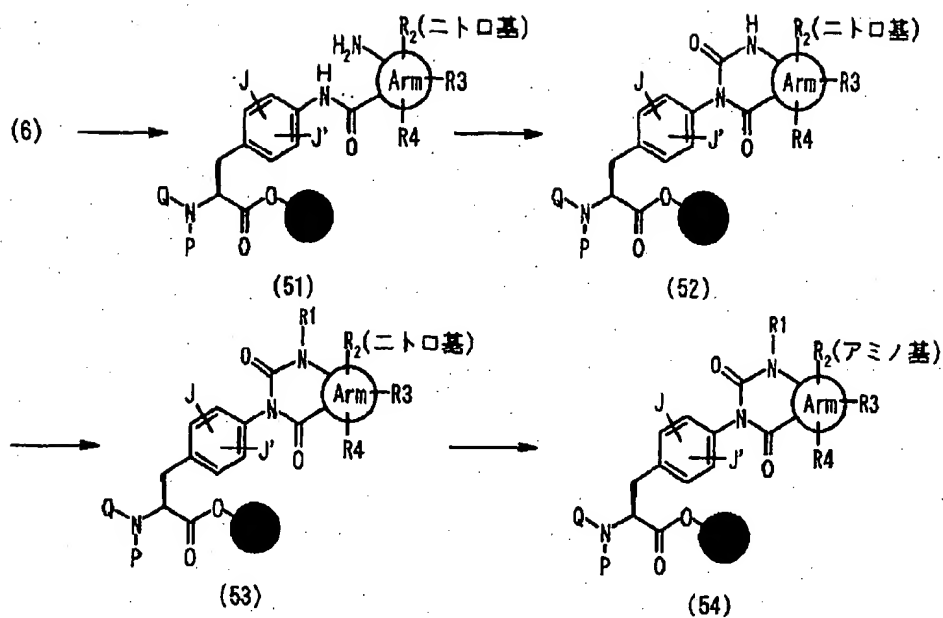
一般式(1)においてAが一般式(2)であり、UがS(=O)で、VがC(=O)であるエステル(46)の合成法の例として、ジクロロメタンなどの溶媒中、チオニルクロリドなどとアミン(43)を反応させる方法が挙げられる。



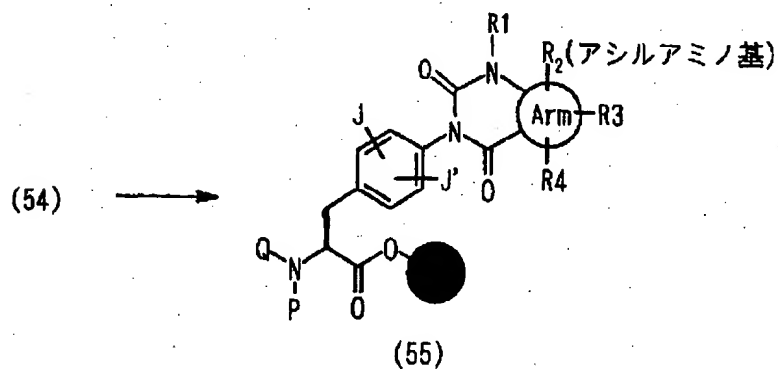
一般式(1)においてAが一般式(2)であり、UがC(=O)で、VがS(=O)<sub>2</sub>であるエステル(50)の合成法の例として、アミン(6)と、NMP、ジクロロメタンなどの溶媒中において2, 6-ルチジンなどの塩基存在下でオルト位にニトロ基を有するスルホン酸クロライドとの反応により得られたスルホンアミド(47)について、ニトロ基をSnCl<sub>2</sub>またはその水和物などにより還元することでアミン(48)へ導いた後、CDI、トリホスゲン、p-ニトロフェニルクロロフォルメートなどの試薬で環化させ(49)とした後、アルキルハライドを用いて反応することにより得る方法が挙げられる。



一般式 (1) において A が一般式 (2) であり、U、V が共に C(=O) であり、R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> あるいは R<sub>4</sub> がアミノ基であるエステル (54) の合成法の例として、(6) と DMF、NMP、ジクロロメタンなどの有機溶媒中で必要に応じて HOAt、HOBt 等の適切な添加剤とともに DIC 等の縮合剤を用いて活性化されたオルト位にアミノ基を有し置換基としてニトロ基を有するカルボン酸との反応により得られたアミド (51) について、CDI、トリホスゲン、p-ニトロフェニルクロロホルメートなどの試薬で環化させ (52) とした後、アルキルハライドを用いて反応し、その後、ニトロ基を SnCl<sub>2</sub> またはその水和物などにより還元することでアミン (54) 得る方法が挙げられる。

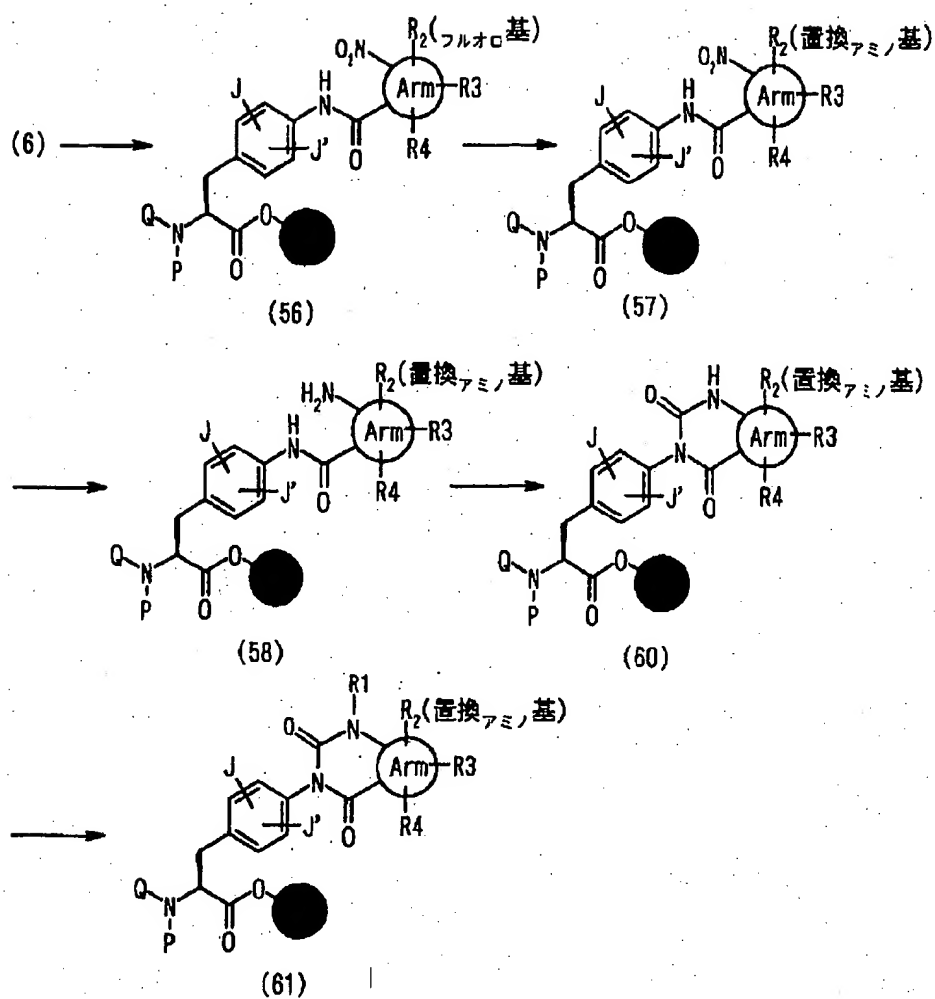


一般式 (1) において A が一般式 (2) であり、U、V が共に C(=O) であり、R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> あるいは R<sub>4</sub> がアシルアミノ基であるエステル (54) の合成法の例として、(54) を DMF, NMP, ジクロロメタンなどの有機溶媒中でピリジンなどの塩基存在下、アシルハライドと反応させることにより得る方法が挙げられる。

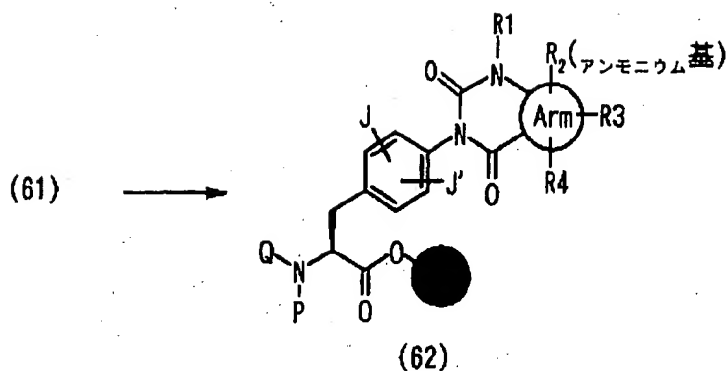


一般式 (1) において A が一般式 (2) であり、U、V が共に C(=O) であり、R

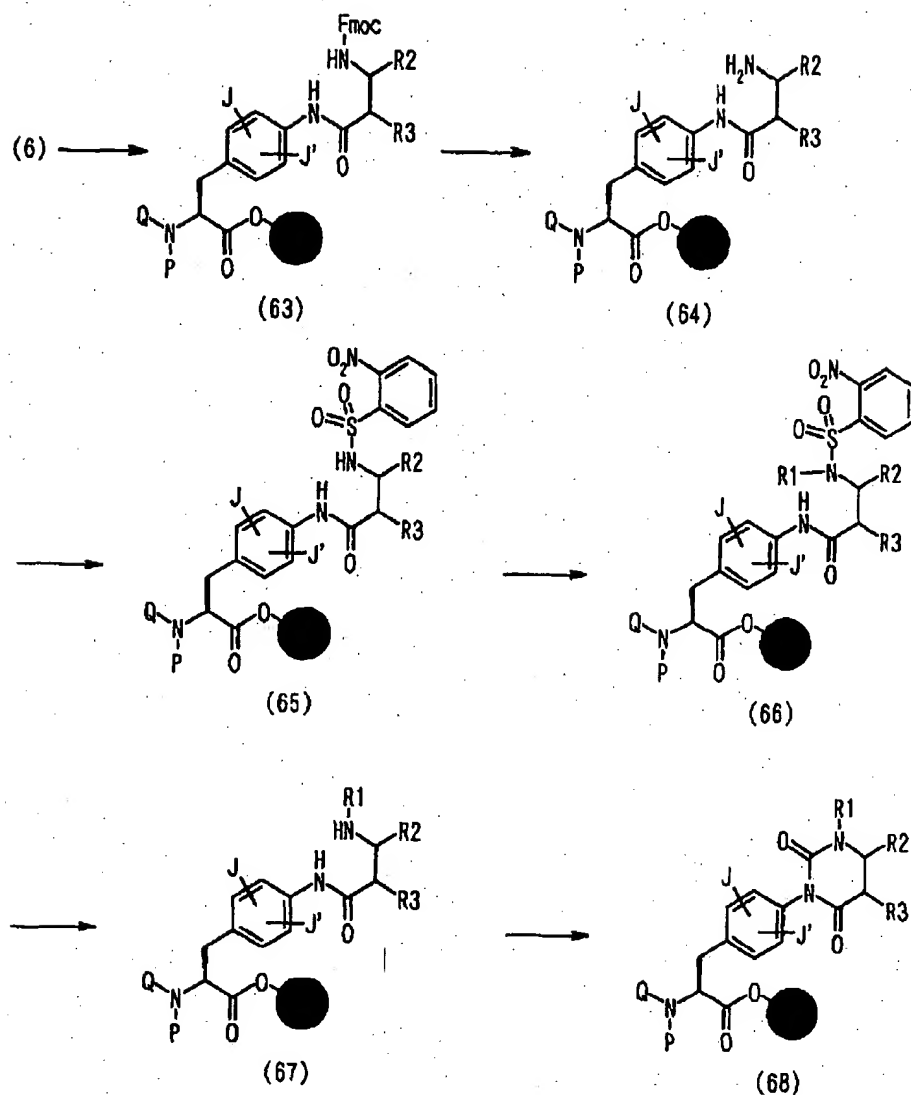
2, R3あるいはR4が置換アミノ基であるエステル(60)の合成法には以下のような例がある。(6)とDMF, NMP, ジクロロメタンなどの有機溶媒中で必要に応じてHOAt, HOBt等の適切な添加剤とともにDIC等の縮合剤を用いて活性化されたオルト位にニトロ基を有し置換基としてフルオロ基を有するカルボン酸との反応により得られたアミド(56)について、NMP、DMSOなどの溶媒中置換アミンを反応させ、アミン(57)を得る。その後、ニトロ基を $\text{SnCl}_2$ またはその水和物などにより還元することで(58)とし、CDI、トリホスゲン、p-ニトロフェニルクロロフォルメートなどの試薬で環化させ(60)とした後、アルコールとジイソプロピルアゾジカルボン酸などを用いて光延反応を行い(61)が得られる。



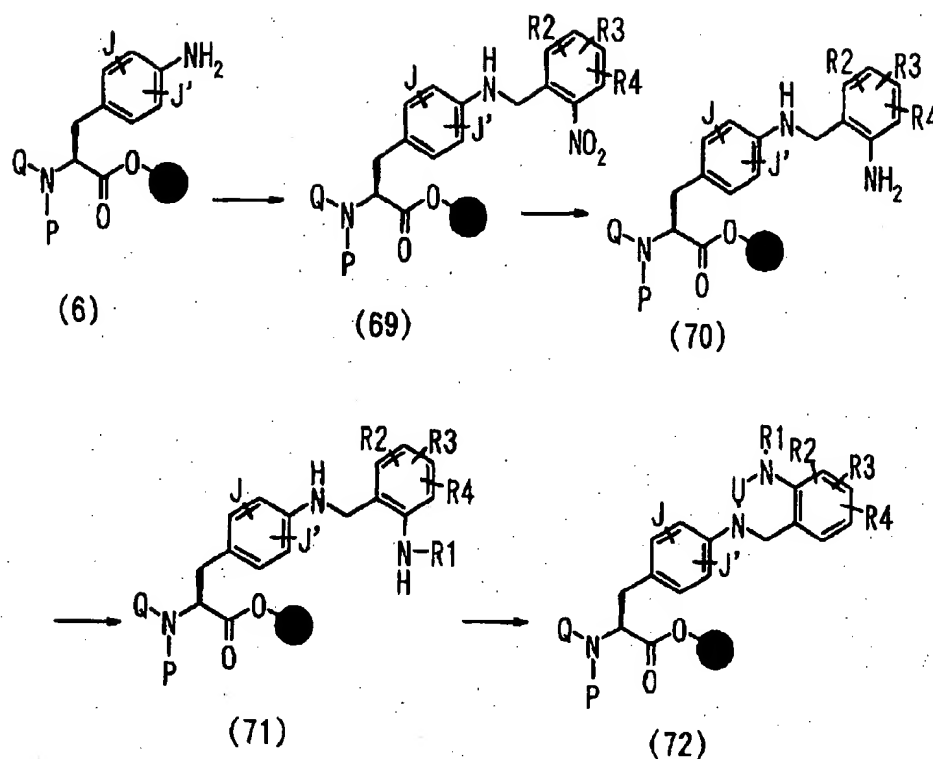
一般式 (1) において A が一般式 (2) であり、U、V が共に C(=O) であり、R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> あるいは R<sub>4</sub> がアンモニウム基であるエステル (62) の合成法の例として、(61) を DMF, NMP などの有機溶媒中でジイソプロピルエチルアミンなどの塩基存在下、アルキルハライドと反応させることにより得る方法が挙げられる。



一般式 (1) において A が一般式 (3-2) であるエステル (68) の合成法の例として以下の方法が挙げられる。(6) と DMF, NMP, ジクロロメタンなどの有機溶媒中で必要に応じて HOAt, HOBt 等の適切な添加剤とともに DIC 等の縮合剤を用いて活性化された  $\beta$  位に Fmoc で保護されたアミノ基を有するカルボン酸との反応により得られたアミド (63) について、Fmoc の脱保護を行いアミン (64) とする。その後、NMP、ジクロロメタンなどの溶媒中において 2, 6-ルチジンなどの塩基存在下で置換基としてニトロ基を有するスルホン酸クロリドとの反応により、スルホンアミド (65) とする。そして、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下アルキルハライドと作用させ (66) とし、メルカプトエタノール、ジアザビスクロウンデセンなどを反応させることによりアミン (67) とする。その後、CDI、トリホスゲン、p-ニトロフェニルクロロフォルメートなどの試薬で環化させることにより (68) が得られる。



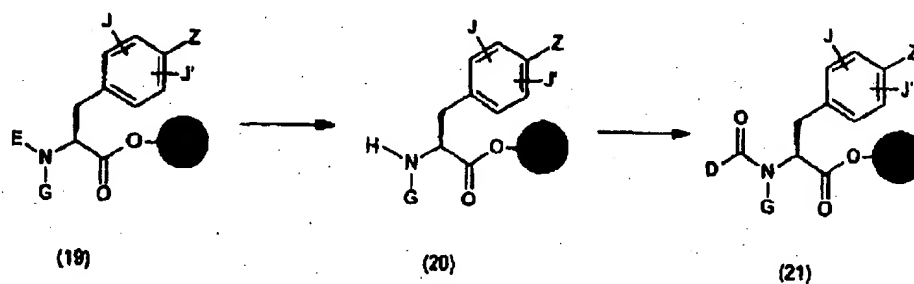
本発明のフェニルアラニン誘導体 (1) 中の A が、一般式 (3-3) であり、A  
 rm がベンゼン環の場合には、次に示した方法により製造することができる。ベ  
 ンゼン環以外の A rm についても同様に合成できる。



NMPなどの溶媒を用い、N，N-ジイソプロピルエチルアミン存在下、アミン(6)とオルト位にニトロ基を有するハロゲン化メチルベンゼンを反応させ、ベンジルアミン(69)を得、これを塩化スズなどにより還元し、アミン(70)へと導いた後、導入したベンジル部分のベンゼン環上アミンを種々の方法により、モノR1化しアミン(71)とし、最後に、CDI、トリホスゲン、p-ニトロフェニルクロロフォルメートなどの試薬により環化させることでエステル(72)を得ることができる。

また、一般式(1)におけるD-T部分は以下のようにして構築することができる。例えば、一般式(1)においてTがC(=O)、Bがヒドロキシル基である場合は、エステル(19)において、置換基GはCの構造を持つか、または合成工程のいずれかの時点でCへと変換可能な置換基、またはその置換基が適切な形で

保護された構造をとるとして、置換基Zは(2)、(3)、(3-1)、(3-2)の構造を持つか、または合成工程のいずれかの時点でAへと変換可能な置換基、またはその置換基が適切な形で保護された構造をとるとすると、保護基Eに応じて適切な条件にて脱保護を行いアミン(20)へと導ける。例えばEとしてFmoc基(9-フルオレニルメトキシカルボニル基)を用いた場合にはDMFなどの溶媒中でピペリジン等の塩基を作用されることにより脱保護が可能である。アミン(20)はDMF, NMP, ジクロロメタンなどの有機溶媒中で必要に応じてHOAt, HOBt等の適切な添加剤とともにDIC等の縮合剤を用いて適当なカルボン酸を縮合させることでアミド(21)へと導ける。



また、アミン(20)に対しては、DMF、NMP、ジクロロメタンなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基あるいは炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基の存在下、カルボン酸ハライド、カルボン酸無水物、スルホン酸ハライド、スルホン酸無水物を作用させ対応するアミド型、スルホンアミド酸型構造を形成することができる。

さらに、アミン(20)に対しては、DMF、トルエン、ジクロロメタンなどの有機溶媒中、必要に応じてトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基の存在下、各種イソシアナ

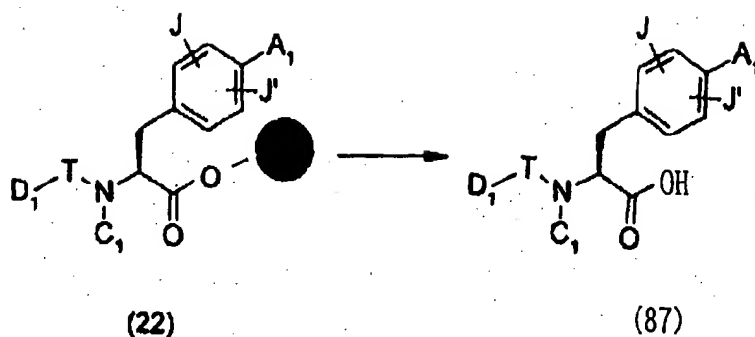
ート、イソチオシアナートと反応させることにより対応する尿素型、あるいはチオ尿素型構造を形成できる。

以上のようにして合成されたエステル (9)、(12)、(13)、(14)、(18)、(21)、(44)、(45)、(46)、(50)、(54)、(55)、(61)、(62)、(68)、(72)などを、適切な条件で樹脂より切断することで、カルボン酸 (87) を得ることができる。例えば樹脂としてWangレジンを用いた場合にはエステル (22) においてA1、C1、D1をそれぞれA、C、Dであるか、または、脱樹脂条件下においてそれぞれA、C、Dに変換される基であるとする、エステル (22) をTFA (トリフルオロ酢酸) 等を含む酸性の反応液で処理することにより、カルボン酸 (87) の溶液を得る。またこのように得られたカルボン酸 (87) から、濃縮、抽出、晶析、カラムクロマトグラフィー、HPLC、再結晶などの公知の分離精製手段により、純粋なカルボン酸 (87) を得ることができる。

また、例えば、カルボン酸 (87) と適当な低級アルコールを、適当な縮合剤あるいは酸触媒存在下縮合させることにより、一般式 (1) においてBが低級アルコキシ基を示す化合物を得ることができる。

また、カルボン酸 (87) とヒドロキシルアミンとを適当な縮合剤を用いて縮合させることにより、一般式 (1) においてBがヒドロキシルアミノ基を示す化合物を得ることができる。

また、フェニルアラニン誘導体 (1) の合成は、これまで示した固相上での合成法を、適当な保護基を選択し公知の分離精製手段を用いて、液相法に適用することによっても可能である。



本発明の一般式(1)で示される化合物が塩の形態を成し得る場合、その塩は医薬的に許容しうるものであればよく、例えば、式中のカルボキシル基等の酸性基に対しては、アンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、トリエチルアミン、エタノールアミン、モルホリン、ピペリジン、ジシクロヘキシルアミン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩が挙げることができる。式中に塩基性基が存在する場合の塩基性基に対しては、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸との塩、酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸との塩が挙げることができる。塩を形成する方法としては、一般式(1)の化合物と必要な酸または塩基とを適当な量比で溶媒、分散剤中で混合することや、他の塩の形より陽イオン交換または陰イオン交換を行うことによっても得られる。

本発明化合物は一般式(1)で示される化合物の溶媒和物、例えば水和物、アルコール付加物等も含んでいる。

一般式(1)で示される化合物またはその塩は、そのままあるいは各種の医薬組成物として投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、デボー剤、またはシ

ロップ剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造することができる。

例えば錠剤は、本発明の有効成分であるフェニルアラニン誘導体を既知の補助物質、例えば乳糖、炭酸カルシウムまたはリン酸カルシウム等の不活性希釈剤、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチン等の結合剤、アルギン酸、コーンスターチまたは前ゼラチン化デンプン等の膨化剤、ショ糖、乳糖またはサッカリン等の甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリー等の香味剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはカルボキシメチルセルロース等の滑湿剤、脂肪、ワックス、半固形及び液体のポリオール、天然油または硬化油等のソフトゼラチンカプセル及び坐薬用の賦形剤、水、アルコール、グリセロール、ポリオール、スクロース、転化糖、グルコース、植物油等の溶液用賦形剤と混合することによって得られる。

一般式(1)で示される化合物またはその塩を有効成分とする阻害剤は $\alpha 4$ インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移、移植拒絶いずれかの治療剤または予防剤に利用できる。

上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重などにより決定されるが、経口もしくは非経口のルートにより、通常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合で $1\mu\text{g}\sim 5\text{g}$ 、非経口投与の場合で $0.01\mu\text{g}\sim 1\text{g}$ を用いる。

#### (実施例)

以下の実施例により本発明を詳細に説明する。これらは本発明の好ましい実施態様でありこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例1 表1の実施例1に示す置換基を有する下記一般式(23)で表される化合物の合成

#### 工程1 樹脂の調製

Wangレジン(0.76mmol/g、2.3g)にFmoc-Phe(4-nitro)-OH(2.5g)、2,6-ジクロロベンゾイルクロリド(0.745mL)、ピリジン(1.5mL)のNMP(25mL)溶液を加え、室温で16時間攪拌した。余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回、NMPで2回洗浄した。さらに、樹脂上の未反応の水酸基をキャッピングするために、無水酢酸(20mL)、ピリジン(20mL)、NMP(20mL)で2時間処理した後、余分な溶媒を除きさらに樹脂をDMFで3回、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程2 Fmoc基除去

工程1で得られた樹脂に、20%ピペリジンのDMF溶液(25mL)を加えて15分反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程3 アシル化反応

工程2で得られた樹脂2.0gに、2,6-ジクロロベンゾイルクロリド(1.1mL)、2,6-ルチジン(1.6mL)、NMP(26mL)を加えて16時間反応させた後、溶媒を除去し、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し減圧下で乾燥させた。

#### 工程4 ニトロ基の還元

$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (15.0g)のNMP(30mL)・EtOH(1.5mL)溶液を、工程3で得られた樹脂1.5gに加えて室温16時間反応させた後、反応溶液を除き、DMF、ジクロロメタンでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。

## 工程 5 キナゾリン-2, 4-ジオン環の構築

工程 4 で得られた樹脂 2 g を、メチル 2-イソシアネートベンゾエート (1.92 g)、NMP (32 ml) 溶液中にて 16 時間反応させた後、反応溶液を除き、DMF、ジクロロメタンでそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄した。その後、20%ピペリジンの DMF 溶液を樹脂に加えて 1 時間反応させた、反応溶液を除き、DMF、ジクロロメタンでそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄し、減圧下乾燥させた。

## 工程 6 アルキル化

工程 5 で得られた樹脂 20 mg に、ヨウ化メチル (0.75 mmol)、18-クラウン-6 (30 mg)、NMP (1 mL)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35 mg) を加えて 3 日間反応させた後、反応溶液を除き、DMF、水、DMF、ジクロロメタンでそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄し、減圧下乾燥させた。

## 工程 7 脱樹脂

工程 6 で得られた樹脂を、5%の水を含有するトリフルオロ酢酸で 1 時間処理し、樹脂をろ別した後、減圧下にて濃縮した。その後、高圧液体クロマトグラフィ (水・アセトニトリル) を用いて精製を行い目的物を 8 mg 得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 512

CHNO : C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>C<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

## 実施例 2~7

以下の化合物は、それぞれ対応するアルキル化試薬を実施例 1 工程 6 にて用いて、実施例 1 と同様の工程を経ることで合成した。なお、表 1 における R は下記一般式 (23) 中の置換基であり、また、実施例 2 は実施例 1 工程 6 のアルキル化工程を行わずに実施例 1 と同様の工程を経ることで合成した。

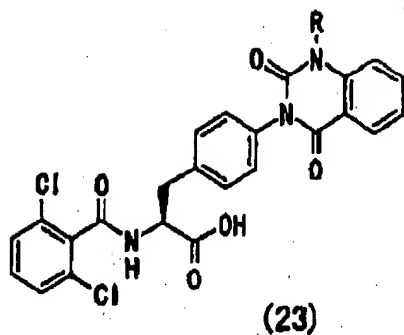


表 1

| 実施例 | R-                                     | MS実測値 (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|--|--------------------------|
| 1   | Me-                                    | 512                      |
| 2   | H-                                     | 498                      |
| 3   | Et-                                    | 526                      |
| 4   | 2,6-difluorobenzyl                     | 624                      |
| 5   | 4-(1-pyrrolidino)benzenecarbonylmethyl | 685                      |
| 6   | NCCH <sub>2</sub> -                    | 537                      |
| 7   | HOC(=O)CH <sub>2</sub> -               | 556                      |

実施例 8 表 2 の実施例 8 に示す置換基を有する下記一般式 (24) で表される化合物の合成

工程 1 キナゾリン-2, 4-ジオン環の構築と Fmoc 基の除去

実施例 1 工程 1 で得られた樹脂 (1 g) を実施例 1 工程 4 に従ってニトロ基を還元し、さらに、実施例 1 工程 5 の方法に従ってキナゾリン-2, 4-ジオン環の構築と Fmoc 基の除去を行った。

工程 2 アシル化、アルキル化、脱樹脂

実施例 8 工程 1 で得られた樹脂 (25 mg)、2, 6-ジメチル安息香酸 (0

. 4 mmol)、DIC (0. 4 mmol)、HOAt (0. 4 mmol)、NMP (2 mL) を使用してアシル化を行い、実施例 1 工程 6 に従ってアルキル化、次に、実施例 1 工程 7 と同様の工程を経ることにより脱樹脂および精製を行い目的物 (9 mg) を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 472

CHNO : C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

### 実施例 9 ~ 13

以下の化合物は、それぞれ対応するカルボン酸を実施例 8 工程 2 にて用いて、実施例 8 と同様の工程を経ることによって合成した。なお、表 2 における R は下記一般式 (24) 中の置換基であり、また、実施例 13 においては実施例 8 工程 2 の 2 倍量の DIC および HOAt を用いて反応および精製を行い目的物 (7 mg) を得た。

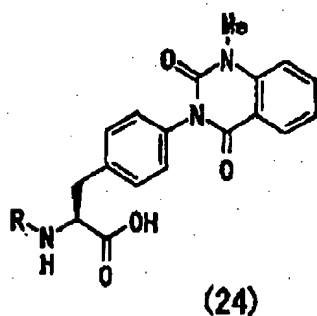


表 2

| 実施例 | R                                  | MS実測値 (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|------------------------------------|--------------------------|
| 8   | 2,6-dimethylbenzoyl                | 472                      |
| 9   | 2,6-dimethoxybenzoyl               | 504                      |
| 10  | 2-ethoxybenzoyl                    | 488                      |
| 11  | 3,4-dimethoxycinnamyl              | 530                      |
| 12  | cyclohexylcarbonyl                 | 450                      |
| 13  | trans-4-carboxycyclohexanecarbonyl | 494                      |

実施例 14 表 3 の実施例 14 に示す置換基を有する下記一般式 (25) で表される化合物の合成

#### 工程 1 キナゾリン-2-チオキソ-4-オン環の構築

実施例 1 工程 4 で得られた樹脂 (2.00 g) に、メチル 2-イソチオシアネートベンゾエート (1.40 g)、NMP (25 mL) 溶液中にて 16 時間反応させた後、反応溶液を除き、DMF、ジクロロメタンでそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄し、減圧下乾燥させた。

#### 工程 2 脱樹脂

工程 1 で得られた樹脂 (25 mg) を実施例 1 工程 7 に従って処理し、目的物 (10 mg) を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 513

CHNO : C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S

実施例 15 表 3 の実施例 15 に示す置換基を有する下記一般式 (25) で表される化合物の合成

#### 工程 1 アシル化

実施例1工程2で得られた樹脂 (25 mg)、2,6-dimethylbenzoic acid (0.4 mmol)、DIC (0.4 mmol)、HOAt (0.4 mmol)、NMP (2 mL) を使用してアシル化を行った。

#### 工程2 キナゾリン-2-チオキソ-4-オン環の構築

工程1で得られた樹脂 (2.00 g) に、メチル2-イソチオシアネートベンゾエート (1.40 g)、NMP (25 mL) 溶液中にて16時間反応させた後、反応溶液を除き、DMF、ジクロロメタンでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄し、減圧下乾燥させた。

#### 工程3 脱樹脂

工程1で得られた樹脂 (25 mg) を実施例1工程7に従って処理し、目的物 (8 mg) を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 474

CHNO : C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S

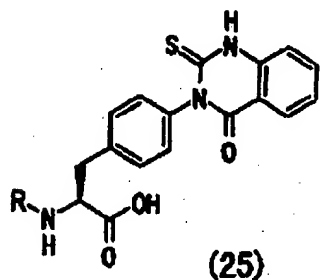


表3

| 実施例 | R                   | MS実測値 (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|---------------------|--------------------------|
| 14  | 2,6-dichlorobenzoyl | 513                      |
| 15  | 2,6-dimethylbenzoyl | 474                      |

実施例 16 表 4 の実施例 16 に示す置換基を有する下記一般式 (26) で表される化合物の合成

#### 工程 1 アルキル化

実施例 14 工程 1 で得られた樹脂 (25 mg) に、アリルブロマイド (0.5 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (1.0 mmol)、NMP (2 mL) を加えて 16 時間反応させた後、反応溶液を除き、DMF、ジクロロメタンでそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄し、減圧下乾燥させた。

#### 工程 2 脱樹脂

工程 1 で得られた樹脂を実施例 1 工程 7 に従って処理し目的物 (6 mg) を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 554

CHNO : C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>C<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S

#### 実施例 17 ~ 30

表 4 に示す以下の化合物は、実施例 14 工程 1 または実施例 15 工程 2 で得られた樹脂を用いて、かつ、実施例 16 工程 1 にてそれぞれ対応するハライドを用いて、実施例 16 と同様の工程を経ることで合成した。なお、表 4 における R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> は下記一般式 (26) 中の置換基である。

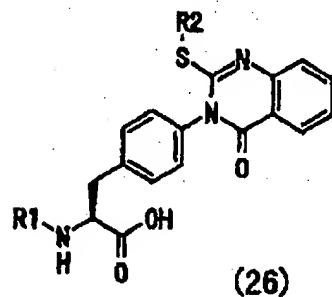


表 4

| 実施例 | R1-                 | R2-                | MS実測値 (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|---------------------|--------------------|--------------------------|
| 1 6 | 2,6-dichlorobenzoyl | allyl              | 554                      |
| 1 7 | 2,6-dichlorobenzoyl | ethyl              | 542                      |
| 1 8 | 2,6-dichlorobenzoyl | methyl             | 528                      |
| 1 9 | 2,6-dichlorobenzoyl | isoamyl            | 584                      |
| 2 0 | 2,6-dichlorobenzoyl | 2,6-difluorobenzyl | 640                      |
| 2 1 | 2,6-dichlorobenzoyl | 2-methylbenzyl     | 618                      |
| 2 2 | 2,6-dichlorobenzoyl | 1-phenylethyl      | 618                      |
| 2 3 | 2,6-dichlorobenzoyl | 4-methoxyphenacyl  | 662                      |
| 2 4 | 2,6-dimethylbenzoyl | methyl             | 488                      |
| 2 5 | 2,6-dimethylbenzoyl | ethyl              | 502                      |
| 2 6 | 2,6-dimethylbenzoyl | allyl              | 514                      |
| 2 7 | 2,6-dimethylbenzoyl | isoamyl            | 544                      |
| 2 8 | 2,6-dimethylbenzoyl | 2,6-difluorobenzyl | 600                      |
| 2 9 | 2,6-dimethylbenzoyl | 2-methylbenzyl     | 578                      |
| 3 0 | 2,6-dimethylbenzoyl | 1-phenylethyl      | 578                      |

実施例 1 8 の化合物の NMR データ : H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =2.53 (3H, s), 3.40 (2H, t, J=5.3 Hz), 5.20 (1H, t, J=5.3 Hz), 7.21-7.35 (6H, m), 7.41 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.76 (1H, t, J=6.9 Hz), 8.19 (1H, d, J=7.5 Hz)

実施例 3 1 表 5 の実施例 3 1 に示す置換基を有する下記一般式 (2 7) で表される化合物の合成

## 工程 1 アシル化

実施例 1 工程 4 で得られた樹脂 (1.00 g) に、2-nitrobenzoylchloride (4 mmol)、2,6-ルチジン (8 mmol)、NMP を加えて、16 時間攪拌した後、DMF、ジクロロメタンで 3 回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた。

## 工程 2 ニトロ基の還元

工程 1 で得られた樹脂 (25 mg) に実施例 1 工程 4 の処理を行い目的とする樹脂を得た。

## 工程 3 オルトエステルによる環化と脱樹脂

工程 2 で得られた樹脂 (25 mg) に、トリメチルオルソアセテート (1 mL)、AcOH (50  $\mu$ L)、NMP (1 mL) を加えて 50  $^{\circ}$ C にて 16 時間攪拌した後、DMF、ジクロロメタンで 3 回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた後、実施例 1 工程 7 に従って処理して目的物 (8 mg) を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 496

CHNO : C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O

## 実施例 3 2 ~ 4 4

以下の表 5 に示す化合物は、実施例 1 工程 4 または実施例 1 5 工程 1 により得られた樹脂を実施例 3 1 工程 1 にて用いて、実施例 3 1 工程 3 にてそれぞれ対応するオルソエステルを用いて、実施例 3 1 と同様の工程を経ることで合成した。なお、表 5 における R 1 および R 2 は下記一般式 (27) 中の置換基である。

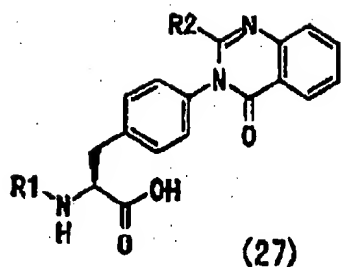


表 5

| 実施例 | R1-                 | R2-          | MS実測値 (MH+) |
|-----|---------------------|--------------|-------------|
| 3 1 | 2,6-dichlorobenzoyl | methyl       | 496         |
| 3 2 | 2,6-dichlorobenzoyl | ethyl        | 510         |
| 3 3 | 2,6-dichlorobenzoyl | n-propyl     | 524         |
| 3 4 | 2,6-dichlorobenzoyl | n-butyl      | 538         |
| 3 5 | 2,6-dichlorobenzoyl | phenyl       | 558         |
| 3 6 | 2,6-dichlorobenzoyl | methoxy      | 512         |
| 3 7 | 2,6-dichlorobenzoyl | ethoxy       | 526         |
| 3 8 | 2,6-dichlorobenzoyl | chloromethyl | 530         |
| 3 9 | 2,6-dimethylbenzoyl | methyl       | 456         |
| 4 0 | 2,6-dimethylbenzoyl | n-propyl     | 484         |
| 4 1 | 2,6-dimethylbenzoyl | n-butyl      | 498         |
| 4 2 | 2,6-dimethylbenzoyl | phenyl       | 518         |
| 4 3 | 2,6-dimethylbenzoyl | ethoxy       | 486         |
| 4 4 | 2,6-dimethylbenzoyl | chloromethyl | 490         |

実施例 3 2 の化合物のNMRデータ : H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =1.21 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.47 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.32-3.42 (2H, m), 5.19 (1H, t, J=5.4 Hz), 7.10-

7.20 (2H, m), 7.22-7.35 (4H, m), 7.43-7.54 (3H, m), 7.70-7.83 (2H, m), 8.21 (1H, d, J=7.8 Hz)

実施例45 表6の実施例45に示す置換基を有する下記一般式(28)で表される化合物の合成

#### 工程1 アシル化

実施例1工程4で得られた樹脂(200mg)に、3-chloro-2-nitrobenzoic acid (210mg、1.04mmol)、HOAt (141mg、1.04mmol)、DIC (161μL、1.04mmol)、NMP (2mL)を加えて、64時間攪拌した後、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた。

#### 工程2 ニトロ基の還元

工程1で得られた樹脂に実施例1工程4の処理を行った。

#### 工程3 キナゾリン-2,4-ジオン環の構築

工程2で得られた樹脂に、カルボニルジイミダゾール(844mg、5.21mmol)、NMP (2mL)を加えて80℃にて16時間攪拌した後、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた後、実施例1工程7に従って処理を行い目的物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 532

CHNO : C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

#### 実施例46~54

以下の表6に示す化合物は、それぞれ対応する置換2-ニトロ安息香酸を実施例45工程1にて用いて、実施例45と同様の工程を経ることで合成した。なお、表6における R1、R2、R3、R4は下記一般式(28)中の置換基である。

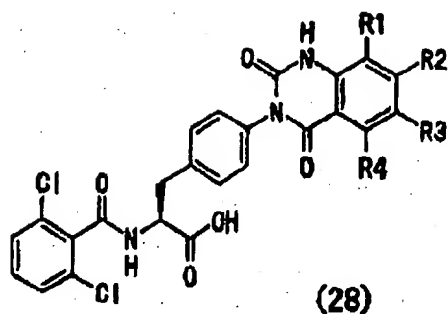


表 6

| 実施例 | R1-     | R2-             | R3-     | R4-    | MS実測値 (MH+) |
|-----|---------|-----------------|---------|--------|-------------|
| 4 5 | chloro  | H-              | H-      | H-     | 532         |
| 4 6 | methoxy | H-              | H-      | H-     | 528         |
| 4 7 | H-      | H-              | chloro  | H-     | 532         |
| 4 8 | H-      | H-              | methoxy | H-     | 528         |
| 4 9 | H-      | trifluoromethyl | H-      | H-     | 566         |
| 5 0 | methyl  | H-              | H-      | H-     | 512         |
| 5 1 | H-      | methoxy         | methoxy | H-     | 558         |
| 5 2 | H-      | H-              | fluoro  | H-     | 516         |
| 5 3 | H-      | H-              | H-      | methyl | 512         |
| 5 4 | H-      | H-              | H-      | chloro | 532         |

実施例 5 7 表 8 の実施例 5 7 に示す置換基を有する下記一般式 (2 9) で表される化合物の合成

#### 工程 1 アシル化

実施例 1 工程 4 で得られた樹脂 (1g) に、2-fluoro-5-nitrobenzoic acid (1.63g、8.81mmol)、HOAt (1.2g、8.81mmol)、DIC (675 $\mu$ L、4

.36mm o 1)、NMP (25mL) を加えて、14時間攪拌した後、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた。

#### 工程2 フルオロ基のアミンによる置換

工程1で得られた樹脂(200mg)にイソプロピルアミン(400 $\mu$ L)、NMP (2mL) を加えて21時間攪拌した後、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた。

#### 工程3 キナゾリン-2, 4-ジオン環の構築

工程2で得られた樹脂に、カルボニルジイミダゾール (200mg)、trans-デカヒドロナフタレン (2mL) を加えて95°Cにて15時間攪拌した後、DMF、メタノール、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた後、実施例1工程7に従って処理を行い目的物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 585

CHNO : C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>C<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>

#### 実施例58～65

以下の表8に示す化合物は、それぞれ対応するアミンを実施例57工程2にて用いて、実施例57と同様の工程を経ることで合成した。なお、表8におけるRは下記一般式(29)中の置換基である。

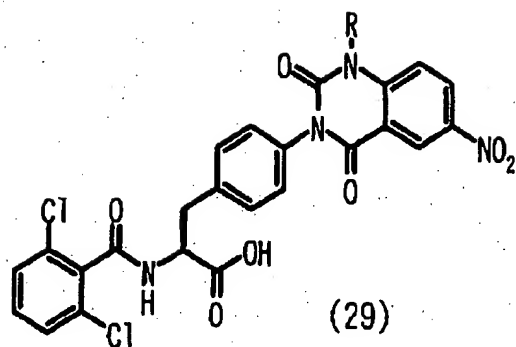


表 8

| 実施例 | R-               | MS実測値 (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|------------------|--------------------------|
| 57  | isopropyl        | 585                      |
| 58  | sec-butyl        | 599                      |
| 59  | cyclobutyl       | 597                      |
| 60  | cyclopentyl      | 611                      |
| 61  | isobutyl         | 599                      |
| 62  | cyclohexylmethyl | 639                      |
| 63  | methyl           | 557                      |
| 64  | cyclopropyl      | 583                      |
| 65  | benzyl           | 633                      |

実施例 6 6 表9の実施例66に示す置換基を有する下記一般式 (30) で表される化合物の合成

#### 工程1 フルオロ基のアミンによる置換

実施例57工程 1 で得られた樹脂(150mg)に2.0MメチルアミンのTHF溶液(3mL)、NMP (2mL) を加えて14時間攪拌した後、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄

し、減圧下乾燥させた。

## 工程2 キナゾリン-2-チオキソ-4-オン環の構築

工程1で得られた樹脂に、チオカルボニルジイミダゾール (200mg)、trans-デカヒドロナフタレン (2mL) を加えて95°Cにて15時間攪拌した後、DMF、メタノール、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた後、実施例1工程7に従って処理を行い目的物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 573

CHNO : C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S

## 実施例67～69

以下の表9に示す化合物は、それぞれ対応するアミンを実施例66工程1にて用いて、実施例66と同様の工程を経ることで合成した。なお、表9におけるRは下記一般式(30)中の置換基である。

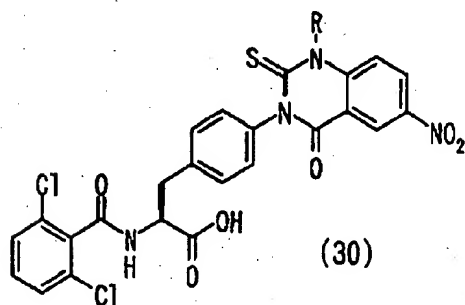


表 9

| 実施例 | R-     | MS実測値 (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|--------|--------------------------|
| 66  | methyl | 573                      |
| 67  | ethyl  | 587                      |

|    |             |     |
|----|-------------|-----|
| 68 | cyclopropyl | 599 |
| 69 | benzyl      | 649 |

実施例 70 表10の実施例70に示す置換基を有する下記一般式 (31) で表される化合物の合成

#### 工程1 アシル化

実施例 1 工程 4 で得られた樹脂 (500mg) に、2-amino-3,6-dichlorobenzoic acid (845mg、4.10mmol)、HOAt (558mg、4.10mmol)、DIC (317  $\mu$ L、2.05mmol)、NMP (11.5mL) を加えて、24時間攪拌した後、DMF、メタノール、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた。

#### 工程2 キナゾリン-2,4-ジオン環の構築

工程1で得られた樹脂(200mg)に、カルボニルジイミダゾール (200mg)、trans-デカヒドロナフタレン (2mL) を加えて95℃にて15時間攪拌した後、DMF、メタノール、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた。

#### 工程3 アルキル化

工程2で得られた樹脂を実施例 1 工程6に従ってアルキル化した。

#### 工程4 脱樹脂

実施例 1 工程 7 に従って処理を行い目的物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 580

CHNO : C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

#### 実施例 71～80

以下の表10に示す化合物のうち実施例 71～75の化合物は、それぞれ対応する安息香酸誘導体を実施例 70 工程1にて用いて、実施例 70 と同様の工程を経ることで合成した。また、実施例 76～80は実施例 70 工程3のアルキル化工

程を行わず、他は、実施例70と同様の工程を経ることによって合成した。表10におけるRは下記一般式(31)中の置換基である。

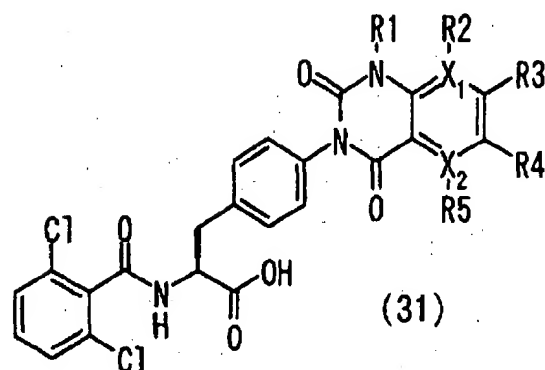


表10

| 実施例 | R1-    | R2-    | R3-    | R4-    | R5-    | X1 | X2 | MS実測値 (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|--------|--------|--------|--------|--------|----|----|--------------------------|
| 70  | methyl | chloro | H      | H      | chloro | C  | C  | 580                      |
| 71  | methyl | chloro | H      | chloro | H      | C  | C  | 580                      |
| 72  | methyl | H      | fluoro | H      | H      | C  | C  | 530                      |
| 73  | methyl | H      | H      | Br     | H      | C  | C  | 591                      |
| 74  | methyl | -      | H      | H      | H      | N  | C  | 513                      |
| 75  | methyl | -      | H      | H      | -      | N  | N  | 514                      |
| 76  | H      | chloro | H      | H      | chloro | C  | C  | 566                      |
| 77  | H      | chloro | H      | chloro | H      | C  | C  | 566                      |
| 78  | H      | H      | fluoro | H      | H      | C  | C  | 516                      |
| 79  | H      | -      | H      | H      | H      | N  | C  | 499                      |
| 80  | H      | -      | H      | H      | -      | N  | N  | 500                      |

実施例 8 1 表11の実施例 8 1 に示す置換基を有する下記一般式 (32) で表される化合物の合成

工程1 アシル化

実施例 1 工程 4 で得られた樹脂に対し、実施例 7 0 工程 1 に従いアシル化を行った。

工程2 トリアゼン環の構築

工程1で得られた樹脂(90mg)に亜硝酸ナトリウム(150mg)、酢酸 (4.5ml) を加えて24時間攪拌した後、DMF、メタノール、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた後、実施例 1 工程 7 の処理を行い目的物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 551

CHNO : C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

実施例 8 2 ~ 8 3

以下の表11実施例 8 2 ~ 8 3 に示す化合物は、それぞれ対応する2-アミノ安息香酸を実施例81工程1にて用いて、実施例81と同様の工程を経ることで合成した。なお、表11における R 1、R 2、R 3、R 4 は下記一般式 (32) 中の置換基である。

実施例 8 4 表11の実施例84に示す置換基を有する下記一般式 (32) で表される化合物の合成

工程1 アシル化、ニトロ基の還元

実施例 1 工程4で得られた樹脂(1g)、5-methoxy-2-nitrobenzoic acid(1.62g, 8.21mmol)、DIC(635uL, 4.11mmol)、HOAt(1.12g, 8.21mmol)、NMP(23mL)を用いてアシル化を行い、実施例31工程2に従いニトロ基の還元を行った。

工程2 トリアゼン環の構築、脱樹脂

工程1で得られた樹脂を実施例81工程2に従い処理した後、実施例1工程7の処理を行い目的物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 513

CHNO : C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>C<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

#### 実施例85～89

以下の表11実施例85～89に示す化合物は、それぞれ対応する2-ニトロ安息香酸を実施例84工程1にて用いて、実施例84と同様の工程を経ることで合成した。なお、表11におけるR1、R2、R3、R4は下記一般式(32)中の置換基である。

実施例90 表11の実施例90に示す置換基を有する下記一般式(32)で表される化合物の合成

工程1 トリアゼン環の構築、脱樹脂

実施例31工程2で得られた樹脂を実施例81工程2に従い処理した後、実施例1工程7の処理を行い目的物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 483

CHNO : C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>C<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

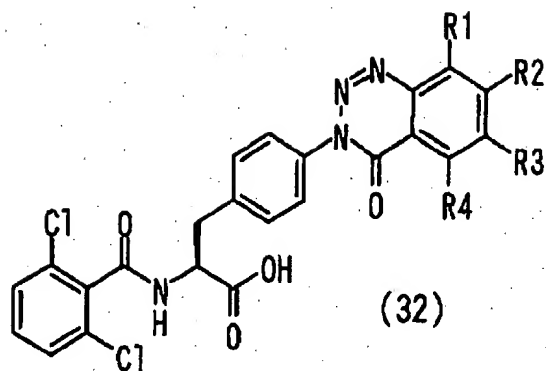


表 1 1

| 実施例 | R1-    | R2-    | R3-     | R4-    | MS実測値 (MH+) |
|-----|--------|--------|---------|--------|-------------|
| 81  | chloro | H-     | H-      | chloro | 551         |
| 82  | chloro | H-     | chloro  | H-     | 551         |
| 83  | H-     | fluoro | H-      | H-     | 501         |
| 84  | H-     | H-     | methoxy | H-     | 513         |
| 85  | H-     | H-     | fluoro  | H-     | 501         |
| 86  | methyl | H-     | H-      | H-     | 497         |
| 87  | H-     | H-     | chloro  | H-     | 517         |
| 88  | chloro | H-     | H-      | H-     | 517         |
| 89  | H-     | H-     | H-      | methyl | 497         |
| 90  | H-     | H-     | H-      | H-     | 483         |

実施例 9 1 表12の実施例 9 1 に示す置換基を有する下記一般式 (33) で表される化合物の合成

工程1 アシル化、ニトロ基の還元

実施例1工程4で得られた樹脂を用い、実施例84工程1に従いアシル化、ニトロ

基の還元を行った。

#### 工程2 オルトエステルによる環化、脱樹脂

工程1で得られた樹脂(150mg)に、テトラエトキシメタン (800ul)、酢酸 (200ul)、NMP(2ml)を加えて55°Cにて15時間攪拌した後、DMF、メタノール、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた後、実施例1工程7に従って処理を行い目的物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 556

CHNO : C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

#### 実施例9 2～9 4

以下の表12実施例9 2～9 4に示す化合物は、それぞれ対応する2-ニトロ安息香酸を実施例91工程1にて用いて、実施例91と同様の工程を経ることで合成した。なお、表12におけるR 1、R 2、R 3、R 4は下記一般式 (33) 中の置換基である。

実施例9 5 表12の実施例9 5に示す置換基を有する下記一般式 (33) で表される化合物の合成

#### 工程1 アシル化

実施例1工程4で得られた樹脂 (500mg) に、2-amino-4-fluorobenzoic acid (636mg、4.10mmol)、HOAt (558mg、4.10mmol)、DIC (317ul、2.05mmol)、NMP (11.5mL)を加えて、24時間攪拌した後、DMF、メタノール、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた。

#### 工程2 オルトエステルによる環化、脱樹脂

工程1で得られた樹脂を、実施例91工程2に従い環化した後、実施例1工程7に従って処理を行い目的物を得た。

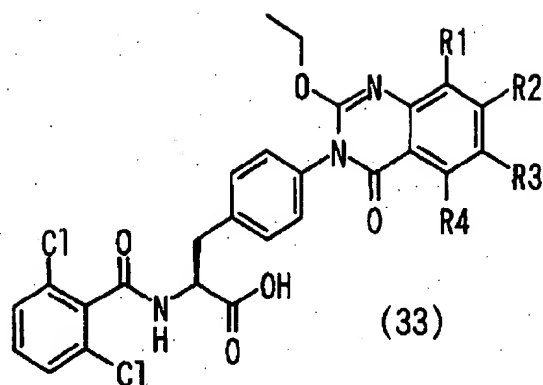
MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 544CHNO : C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

表 1 2

| 実施例 | R1- | R2-    | R3-     | R4-    | MS実測値 (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|-----|--------|---------|--------|--------------------------|
| 91  | H-  | H-     | methoxy | H-     | 556                      |
| 92  | H-  | H-     | fluoro  | H-     | 544                      |
| 93  | H-  | H-     | chloro  | H-     | 560                      |
| 94  | H-  | H-     | H-      | methyl | 540                      |
| 95  | H-  | fluoro | H-      | H-     | 544                      |

実施例 9 6 表13の実施例 9 6 に示す置換基を有する下記一般式 (34) で表される化合物の合成

#### 工程1 アシル化、ニトロ基の還元

実施例 1 工程4で得られた樹脂(1g)に対し、6-methyl-2-nitrobenzoic acid(1.49g, 8.21mmol)、DIC(635uL, 4.11mmol)、HOAt(1.12g, 8.21mmol)、NMP(23mL)を用いて18時間反応させることにより、アシル化したのち、実施例31工程2に従い

ニトロ基の還元を行った。

## 工程2 環化反応

工程1で得られた樹脂(200mg)に、カルボニルジイミダゾール (400mg)、NMP (2mL) を加えて95℃にて15時間攪拌した後、DMF、メタノール、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた。

## 工程3 アルキル化

工程2で得られた樹脂(200mg)に、ヨウ化エチル(200ul)、テトラメチルグアニジン(200ul)を加え、24時間攪拌した後、水、DMF、メタノール、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた。その後、実施例1工程7に従って処理を行い目的物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 540

CHNO : C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>C<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

## 実施例 9 7

以下の表13実施例 9 7 に示す化合物は、対応するハライドを実施例 9 6 工程3にて用いて、実施例 9 6 と同様の工程を経ることで合成した。なお、表13におけるRは下記一般式 (34) 中の置換基である。

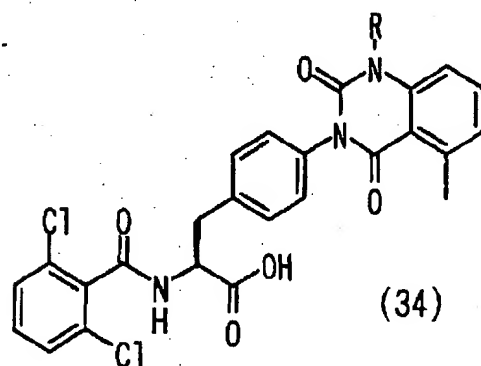


表 1 3

| 実施例 | R-     | MS実測値 (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|--------|--------------------------|
| 96  | ethyl  | 540                      |
| 97  | benzyl | 602                      |

実施例 9 8 表14の実施例 9 8に示す置換基を有する下記一般式 (35) で表される化合物の合成

#### 工程1 スルホンアミド化、ニトロ基の還元

実施例 1 工程4で得られた樹脂(400mg)に2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (450mg)、2,6-ルチジン(450ul)、ジクロロメタン(10ml)を加えて14時間攪拌した後、DMF、メタノール、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた。その後、実施例31工程2に従いニトロ基の還元を行った。

#### 工程2 環化反応

工程1で得られた樹脂(200mg)に、カルボニルジイミダゾール (400mg)、NMP (2ml)を加えて95°Cにて15時間攪拌した後、DMF、メタノール、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた。

#### 工程3 アルキル化、脱樹脂

工程2で得られた樹脂(200mg)に、ヨウ化メチル(400ul)、ジイソプロピルエチルアミン(400ul)、NMP(2ml)を加えて17時間攪拌した後、水、DMF、メタノール、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた。その後、実施例 1 工程 7 に従って処理を行い目的物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 548

CHNO : C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>C<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S

## 実施例 99～103

以下の表14に示す化合物は、それぞれ対応するスルホニルクロリドを実施例98工程1にて用いて、実施例98と同様の工程を経ることで合成した。なお、表14におけるR1、R2、R3、R4、R5は下記一般式(35)中の置換基であり、また、実施例101～103は実施例98工程3のアルキル化工程を行わずに実施例98と同様の工程を経ることで合成した。

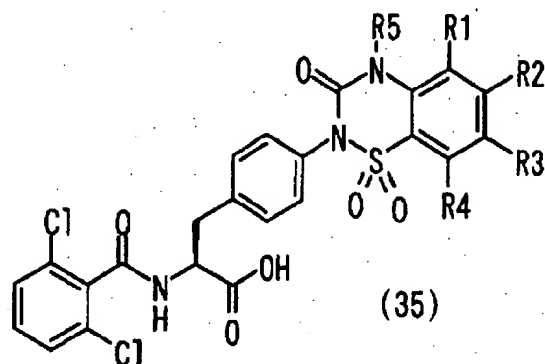


表 14

| 実施例 | R1- | R2-             | R3- | R4- | R5-    | MS実測値 (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|-----|-----------------|-----|-----|--------|--------------------------|
| 98  | H-  | H-              | H-  | H-  | methyl | 548                      |
| 99  | H-  | methoxy         | H-  | H-  | methyl | 578                      |
| 100 | H-  | trifluoromethyl | H-  | H-  | methyl | 616                      |
| 101 | H-  | H-              | H-  | H-  | H-     | 534                      |
| 102 | H-  | methoxy         | H-  | H-  | H-     | 564                      |
| 103 | H-  | trifluoromethyl | H-  | H-  | H-     | 602                      |

実施例 104 表15の実施例 104 に示す置換基を有する下記一般式 (36) で表される化合物の合成

## 工程1 アシル化、キナゾリン-2,4-ジオン環の構築、アルキル化、ニトロ基の還元

実施例1工程4で得られた樹脂(500mg)、2-amino-5-nitrobenzoic acid(746mg, 4.10mmol)、DIC(317ul, 2.05mmol)、HOAt(558mg, 4.10mmol)、NMP(11.5ml)を用いてアシル化を行い、実施例96工程2に従いキナゾリン-2,4-ジオン環の構築、実施例1工程6に従いアルキル化を行った。さらに実施例1工程4と同様にニトロ基の還元を行った。

## 工程2 アシル化

工程1で得られた樹脂に、無水酢酸(600ul)、ピリジン(600ul)、NMP(3ml)を加えて19時間攪拌した後、DMF、メタノール、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた。その後、実施例1工程7に従って処理を行い目的物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 569

CHNO : C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>C<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>

## 実施例105～107

以下の表15に示す化合物は、それぞれ対応する酸クロリドを実施例104工程2にて用いて、実施例104と同様の工程を経ることで合成した。なお、表15におけるRは下記一般式(36)中の置換基である、また、実施例107は実施例104工程2のアシル化工程を行わずに実施例107と同様の工程を経ることで合成した。

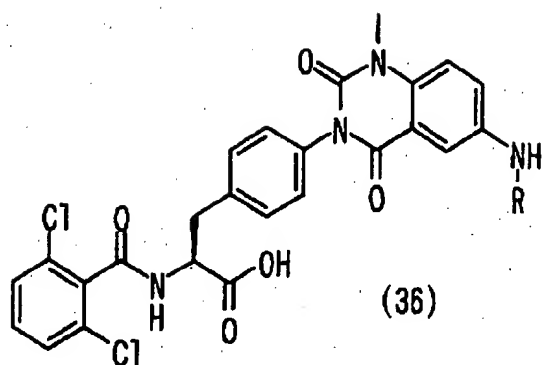


表 1 5

| 実施例 | R-            | MS実測値 (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|---------------|--------------------------|
| 104 | acetyl        | 569                      |
| 105 | methoxyacetyl | 599                      |
| 106 | pivaloyl      | 611                      |
| 107 | H             | 527                      |

実施例 108 表16の実施例 108に示す置換基を有する下記一般式 (37) で表される化合物の合成

#### 工程1 アシル化

実施例 1 工程4で得られた樹脂(1g)に対し、5-fluoro-2-nitrobenzoic acid(1.63g, 8.81mmol)、DIC(675ul, 4.36mmol)、HOAt(1.2g, 8.81mmol)、NMP(25ml)を用いてアシル化を行った。

#### 工程2 フルオロ基のアミンによる置換、ニトロ基の還元

工程 1 で得られた樹脂(200mg)にジメチルアミンの2.0M THF溶液(3mL)、NMP (2 mL) を加えて14時間攪拌した後、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた。その後、実施例 31 工程2に従いニトロ基の還元を行った。

### 工程3 キナゾリン-2,4-ジオン環の構築

工程2で得られた樹脂を実施例96工程2に従い処理し、キナゾリン-2,4-ジオン環の構築を行った。

### 工程4 アルキル化

工程3で得られた樹脂にトリフェニルホスフィン(520mg)、メタノール(80ul)、ジイソプロピルアゾジカルボン酸の40% トルエン溶液(1ml)、ジクロロメタン(2ml)を加え、7時間攪拌した後、水、DMF、メタノール、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた。その後、実施例1工程7に従って処理を行い目的物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 555

CHNO : C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>C<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

### 実施例109～111

以下の表16実施例109～111に示す化合物は、それぞれ対応するアミンを実施例108工程2にて用いて、実施例108と同様の工程を経ることで合成した。なお、表16におけるRは下記一般式(37)中の置換基である。

実施例112 表16の実施例112に示す置換基を有する下記一般式(37)で表される化合物の合成

### 工程1 フルオロ基のアミンによる置換、ニトロ基の還元

実施例108工程1で得られた樹脂(200mg)にジメチルアミンの2.0M THF溶液(3mL)、NMP(2mL)を加えて14時間攪拌した後、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた。その後、実施例31工程2に従いニトロ基の還元を行った。

### 工程3 キナゾリン-2,4-ジオン環の構築

工程2で得られた樹脂を実施例 9 6 工程2に従い処理し、キナゾリン-2,4-ジオン環の構築を行った。

#### 工程4 アルキル化

工程3で得られた樹脂(200mg)に、ヨウ化メチル(400ul)、ジイソプロピルエチルアミン(400ul)、NMP(2ml)を加えて80°Cで17時間攪拌した後、水、DMF、メタノール、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた。その後、実施例 1 工程 7 に従って処理を行い目的物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 569

CHNO : C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

#### 実施例 1 1 3

以下の表16実施例 1 1 3 に示す化合物は、対応するアミンを実施例 1 1 2 工程 1 にて用いて、実施例 1 1 2 と同様の工程を経ることで合成した。なお、表16におけるRは下記一般式 (37) 中の置換基である。

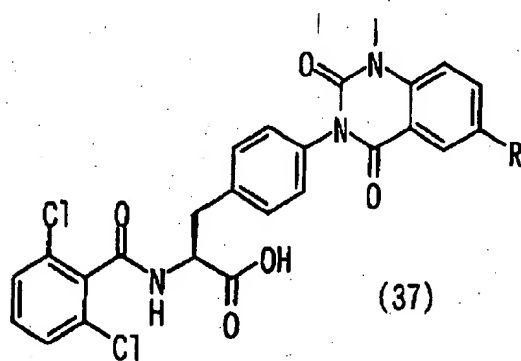


表 1 6

| 実施例 | R-              | MS実測値 (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|-----------------|--------------------------|
| 108 | dimethylamino   | 555                      |
| 109 | ethylmethlamino | 569                      |
| 110 | pyrrolidyl      | 581                      |
| 111 | diethylamino    | 583                      |
| 112 | 式 X 1           | 569                      |
| 113 | 式 X 2           | 595                      |

式 X 1 と X 2 を下記に示す。

実施例 1 0 8 の化合物のNMRデータ：<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.94 (3H, m), 3.02 (1H, dd, J=10.2, 14.1 Hz), 3.22 (1H, m, J=4.4, 14.1 Hz), 3.49 (3H, s), 4.82 (1H, m), 7.17 (2H, d), 7.24 (1H, d), 7.30 (1H, m), 7.36-7.45 (5H, m), 9.15 (1H, d). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 30.90, 36.64, 40.77, 53.68, 109.21, 116.00, 116.22, 121.37, 128.26, 128.93, 129.90, 131.23, 131.82, 132.10, 135.23, 136.56, 137.57, 146.72, 150.38, 161.88, 163.91, 172.72.

式 X 1



式 X 2



実施例 1 1 4 表17の実施例 1 1 4 に示す置換基を有する下記一般式 (38) で表される化合物の合成

## 工程1 アルキル化

実施例1工程5で得られた樹脂(150mg)に2,6-ジクロロベンジルアルコール(531mg)、トリフェニルホスフィン(786mg)、ジクロロメタン(3ml)、ジイソプロピルアゾジカルボン酸の40%トルエン溶液(1.5ml)を加えて14時間攪拌した後、水、DMF、メタノール、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた後、実施例1工程7に従って処理を行い目的物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 656

CHNO : C<sub>31</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

## 実施例115～123

以下の表17実施例115～123に示す化合物は、それぞれ対応するアルコールを実施例114工程1にて用いて、実施例114と同様の工程を経ることで合成した。なお、表17におけるR1、R2、R3、R4、R5、nは下記一般式(38)中の置換基である。

実施例124 表17の実施例124に示す置換基を有する下記一般式(38)で表される化合物の合成

## 工程1 アシル化

実施例1工程4で得られた樹脂(150mg)をN-フェニルアントラニル酸(437mg, 2.05mmol)、HOAt(279mg, 2.05mmol)、DIC(106μl, 1.03mmol)、NMP(6ml)を用いてアシル化した。

## 工程2 キナゾリン-2,4-ジオン環の構築

工程1で得られた樹脂を実施例96工程2に従い処理し、キナゾリン-2,4-ジオン環の構築を行った後、実施例1工程7に従って処理を行い目的物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 574

CHNO : C30H21Cl2N3O5

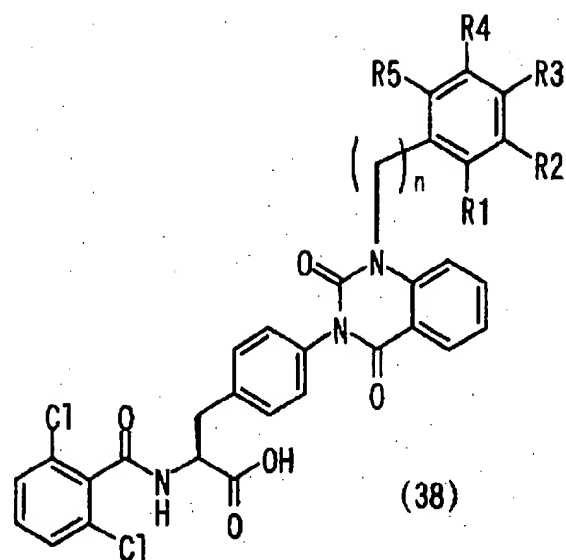


表 1 7

| 実施例 | R1-    | R2-    | R3-    | R4- | R5-    | n= | MS実測値 (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|--------|--------|--------|-----|--------|----|--------------------------|
| 114 | chloro | H      | H      | H   | chloro | 1  | 656                      |
| 115 | H      | chloro | chloro | H   | H      | 1  | 656                      |
| 116 | chloro | H      | chloro | H   | H      | 1  | 656                      |
| 117 | H      | H      | chloro | H   | H      | 1  | 622                      |
| 118 | H      | H      | methyl | H   | H      | 1  | 602                      |
| 119 | chloro | H      | H      | H   | H      | 1  | 622                      |
| 120 | methyl | H      | H      | H   | H      | 1  | 602                      |
| 121 | chloro | H      | H      | H   | fluoro | 1  | 640                      |
| 122 | H      | H      | H      | H   | H      | 1  | 588                      |
| 123 | H      | H      | H      | H   | H      | 2  | 602                      |
| 124 | H      | H      | H      | H   | H      | 0  | 574                      |

実施例 1 2 5 表18の実施例 1 2 5 に示す置換基を有する下記一般式 (39) で表される化合物の合成

工程1 イミノホスフィンの合成

実施例 1 工程4で得られた樹脂(1g)にトリフェニルホスフィン(7.86g)、ジイソプロピルアゾジカルボン酸の40%トルエン溶液 (30ml)、トルエン(30ml)を加えて16時間攪拌した後、ジクロロメタンで10回洗浄し、減圧下乾燥させた。

工程2 カルボジイミドの合成、アミンの求核付加および閉環反応

工程1で得られた樹脂(100mg)に、メチル2-イソシアネートベンゾエート(200mg)、ジクロロメタン(1ml)を加えて1時間攪拌した後、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄した。得られた樹脂にシクロブチルアミン(600ul)、NMP(3ml)を加えて13時間攪拌した後、DMF、メタノール、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた。その後、実施例 1 工程 7 に従って処理を行い目的物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 551

CHNO : C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>C<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

実施例 1 2 6 ~ 1 3 0

以下の表18に示す化合物は、それぞれ対応するアミンを実施例125工程2にて用いて、実施例125と同様の工程を経ることで合成した。なお、表18におけるRは下記一般式 (39) 中の置換基である。

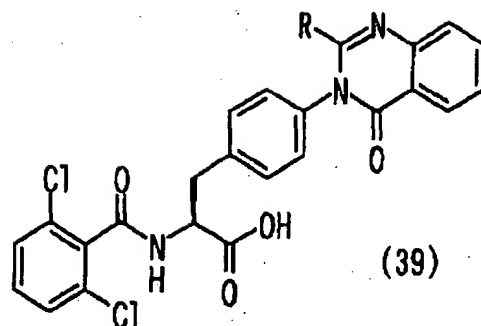


表 18

| 実施例 | R-              | MS実測値 (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|-----------------|--------------------------|
| 125 | cyclobutylamino | 551                      |
| 126 | isobutylamino   | 553                      |
| 127 | isopropylamino  | 539                      |
| 128 | dimethylamino   | 525                      |
| 129 | ethylmethyamino | 539                      |
| 130 | azetidino       | 537                      |

実施例 131 表18の実施例 131 に示す置換基を有する下記一般式 (40) で表される化合物の合成

#### 工程1 フルオロ基のアミンによる置換

実施例57工程 1 で得られた樹脂(150mg)に2.0MメチルアミンのTHF溶液(3mL)、NMP (2mL) を加えて14時間攪拌した後、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた。

#### 工程2 チオニルクロリドによる閉環

工程1で得られた樹脂に、トリアゾール(250mg)、チオニルクロリド(80ul)、ジ

クロロメタン(1ml)、ジイソプロピルエチルアミン(400ul)を加えて15時間攪拌した後、DMF、メタノール、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた。その後、実施例1工程7に従って処理を行い目的物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 576

CHNO : C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S

### 実施例132～133

以下の表18に示す化合物は、それぞれ対応するアミンを実施例131工程1にて用いて、実施例131と同様の工程を経ることで合成した。なお、表18におけるRは下記一般式(40)中の置換基である。

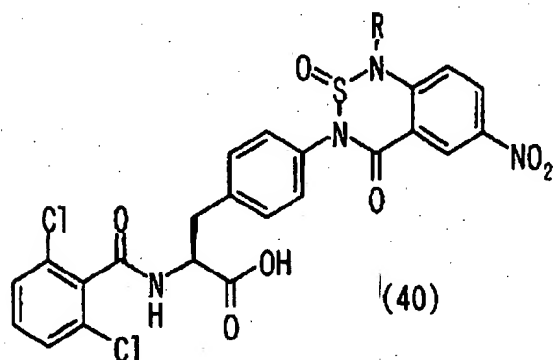


表 18

| 実施例 | R-     | MS実測値 (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|--------|--------------------------|
| 131 | methyl | 576                      |
| 132 | ethyl  | 590                      |
| 133 | benzyl | 652                      |

実施例134 表19の実施例134に示す置換基を有する下記一般式(41)で表される化合物の合成

工程1 アシル化、Fmoc基の除去

実施例1工程4で得られた樹脂(500mg)に対して、Fmoc- $\beta$ -alanine(810mg, 2.60mmol)、DIC(200 $\mu$ l, 1.30mmol)、HOAt(351mg, 2.60mmol)、NMP(10ml)を用いて、18時間反応することによりアシル化した後、実施例1工程2に従いFmoc基の除去を行った。

工程2 カルボニルジイミダゾールによる閉環

工程1で得られた樹脂に、カルボニルジイミダゾール(400mg)、NMP(2ml)を加えて3時間攪拌した後、DMF、メタノール、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた。得られた樹脂にNMP(2ml)を加え、95°Cにて15時間攪拌した後、DMF、メタノール、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥した。その後、実施例1工程7に従って処理を行い目的物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 450

CHNO : C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>C<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

実施例135 表19の実施例135に示す置換基を有する下記一般式(41)で表される化合物の合成

工程1 2-ニトロスルホニル化、アルキル化

実施例134工程1で得られた樹脂(250mg)に、2-ニトロスルホニルクロリド(176mg)、2,6-ルチジン(184 $\mu$ l)、ジクロロメタン(4ml)を加え、4°Cにて16時間攪拌した後、DMF、メタノール、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた。得られた樹脂を実施例108工程4に従いアルキル化した。

工程2 2-ニトロスルホニル基の除去

工程1で得られた樹脂に、2-メルカプトエタノール(600 $\mu$ l)、ジアザビシクロウ

ンデセン(300ul)、NMP(3ml)を加えて1時間攪拌した後、DMF、メタノール、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた。

### 工程3 カルボニルジイミダゾールによる閉環

工程2で得られた樹脂にカルボニルジイミダゾール(500mg)、ジクロロメタン(2.5ml)を加え10時間攪拌した後、DMF、メタノール、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた。得られた樹脂に炭酸カリウム(200mg)、NMP(1ml)を加えて95°Cにて17時間攪拌した後、水、DMF、メタノール、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥した。その後、実施例1工程7に従って処理を行い目的物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 464

CHNO : C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

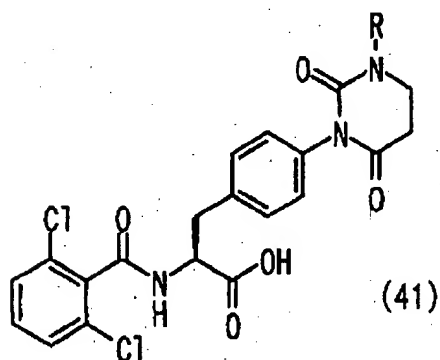


表 19

| 実施例 | R-     | MS実測値 (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|--------|--------------------------|
| 134 | H      | 450                      |
| 135 | methyl | 464                      |

実施例 1 3 6 表20の実施例 1 3 6 に示す置換基を有する下記一般式 (7 3) で表される化合物の合成

工程1 アシル化、O-アシル基の除去

実施例 1 工程4で得られた樹脂(300mg)に、サリチル酸(74mg, 0.535mmol)、PyBOP(278mg, 0.535mmol)、HOBt(120mg, 0.89mmol)、DIEA(0.186ml, 1.068mmol)、DMF(3.6ml)を加え、19時間攪拌。DMF、メタノール、ジクロロメタンで8回ずつ洗浄した後、30% エタノールアミン/DMF(5ml)を加え、4時間攪拌したのちDMF、メタノール、ジクロロメタンで8回洗浄した。

工程2 カルボニルジイミダゾールによる閉環、脱樹脂

工程1で得られた樹脂(50mg)に、カルボニルジイミダゾール (98mg)、DCM (6ml) を加えて1時間攪拌した後、ジクロロメタンで5回洗浄した。ジクロロメタン(4ml)を加え、室温で3時間攪拌ののち、ジクロロメタンで5回洗浄した。その後、実施例 1 工程 7 と同様に樹脂からの切り出し処理、HPLC精製を行い、目的物を得た (3mg)。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 499

CHNO : C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>CL<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

実施例 1 3 7 ~ 1 4 4

以下の表20に示す化合物はそれぞれ対応するサリチル酸を実施例 1 3 6 工程 1 に用いて実施例 1 3 6 と同様の工程を経ることで合成した。なお、表20における R1、R2、R3 は下記一般式 (73) 中の置換基である。

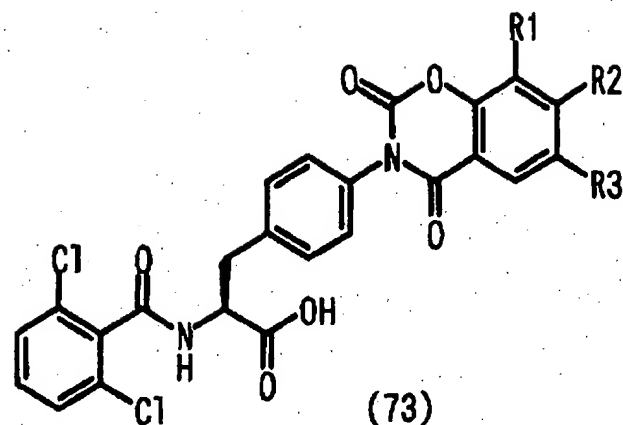


表 20

| 実施例 | R1            | R2              | R3  | MS実測値 (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|---------------|-----------------|-----|--------------------------|
| 136 | H             | H               | H   | 499                      |
| 137 | -CH=CH-CH=CH- |                 | H   | 549                      |
| 138 | H             | H               | CHO | 527                      |
| 139 | H             | OMe             | H   | 529                      |
| 140 | OH            | H               | H   | 515                      |
| 141 | H             | OH              | H   | 515                      |
| 142 | H             | NH <sub>2</sub> | H   | 514                      |
| 143 | H             | H               | Cl  | 533                      |
| 144 | H             | H               | F   | 517                      |

実施例 145 下記式 (74) で表される化合物の合成

工程 1 チオカルボニルジイミダゾールによる閉環

実施例 98 工程1で得られた樹脂200mgにチオカルボニルジイミダゾール(500mg)、ジクロロメタン(2.5ml)を加えて室温にて16時間攪拌した後、メタノール、

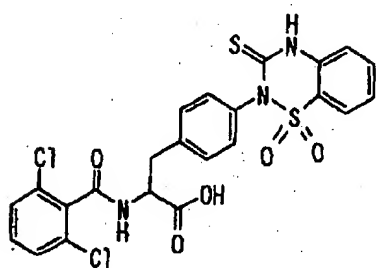
DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた。

## 工程 2 脱樹脂

工程 1 にて得られた樹脂 (100mg) に対して、実施例 1 工程 7 に従った処理を行い目的物を 1.2mg 得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 550

CHNO : C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>



(74)

実施例 1 4 6 下記式 (7 5) で表される化合物の合成

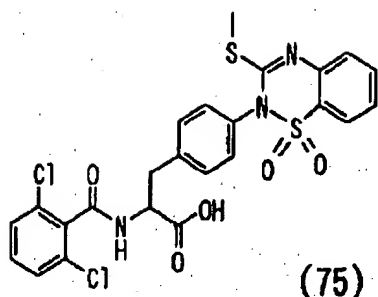
メチル化および脱樹脂

実施例 1 4 5 工程 1 で得られた樹脂 1 0 0 m g にジイソプロピルエチルアミン (200ul)、ヨウ化メチル(100ul)、NMP(3ml)を加えて室温にて 1 6 時間攪拌した後、メタノール、DMF、ジクロロメタンで3回ずつ洗浄し、減圧下乾燥させた。

その後、実施例 1 工程 7 に従った処理を行い目的物を 13mg 得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 564

CHNO : C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>



実施例147 表21の実施例147に示す置換基を有する下記一般式(76)で表される化合物の合成

実施例1の工程4で得られる樹脂を調製し、原料とした。この樹脂100mgに、2-ニトロベンジルブロマイド500mg、ジイソプロピルエチルアミン500 $\mu$ l、NMP5mlを加え、室温で12時間攪拌した。反応溶液を除き樹脂をジクロロメタン、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。

$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (1.5g) のNMP (0.5mL)  $\cdot$  EtOH (3mL) 溶液を得られた樹脂に加えて室温16時間反応させた後、反応溶液を除き、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。得られた樹脂に、2-ニトロベンゼンスルフォニルクロライド200mg、2,6-ルチジン400 $\mu$ l、ジクロロメタン2mlを加え、0°Cで24時間反応させた。反応溶液を除き、樹脂をジクロロメタン、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。

得られたスルホンアミド樹脂にヨウ化メチル200 $\mu$ l、炭酸カリウム0.5g、NMP7.5mlを加え、この溶液を45°Cで24時間振とうした。反応溶液を除き樹脂をジクロロメタン、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。得られた樹脂にジアザビスクロウンデセン 200 $\mu$ l、2-メルカプトエタノール 400 $\mu$ l、NMP 500 $\mu$ lを加え、24時間、室温で振とうした。続いて

、反応溶液を除き樹脂をジクロロメタン、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。得られた樹脂に、カルボニルジイミダゾール500mg、ジクロロメタン4mlを加えて、50℃で24時間振とうした。続いて、反応溶液を除き樹脂をジクロロメタン、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄し、減圧下、乾燥させた。得られた樹脂は100%トリフルオロ酢酸で1時間処理し、樹脂をろ別した。得られた液を濃縮し、逆相HPLC (SYMMETRY 19\*50mm 移動相水：アセトニトリルそれぞれ0.1%TFA入り) にて、精製し、0.9mgの目的化合物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 498, 500

CHNO : C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

実施例148 表21の実施例148に示す置換基を有する下記一般式(76)で表される化合物の合成

実施例147と同様にして、原料の樹脂を調製した。実施例147中で用いたカルボニルジイミダゾールを、チオカルボニルジイミダゾールに変えて、操作して、目的物0.8mgを得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 514, 516

CHNO : C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

実施例149 表21の実施例149に示す置換基を有する下記一般式(76)で表される化合物の合成

実施例1の工程4で得られる樹脂を調製し、原料とした。この樹脂100mgに、2-ニトロベンジルブロマイド500mg、ジイソプロピルエチルアミン500μl、NMP5mlを加え、室温で12時間攪拌した。反応溶液を除き樹脂をジクロロメタン、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ3回ずつ樹脂を洗浄した。

$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (1.5 g) の NMP (0.5 mL) ・ EtOH (3 mL) 溶液を得られた樹脂に加えて室温 16 時間反応させた後、反応溶液を除き、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄した。得られた樹脂に、カルボニルジイミダゾール 500 mg、ジクロロメタン 4 mL を加えて、50 °C で 24 時間振とうした。続いて、反応溶液を除き樹脂をジクロロメタン、NMP、ジクロロメタンでそれぞれ 3 回ずつ樹脂を洗浄し、減圧下、乾燥させた。得られた樹脂は 100% トリフルオロ酢酸で 1 時間処理し、樹脂をろ別した。得られた液を濃縮し、逆相 HPLC (SYMMETRY 19\*50mm 移動相水：アセトニトリルそれぞれ 0.1% TFA 入り) にて、精製し、0.9 mg の目的化合物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 484, 486

CHNO : C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>C<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

実施例 150 表 21 の実施例 150 に示す置換基を有する下記一般式 (76) で表される化合物の合成

2-フルオロ-6-ニトロベンジルブロマイドを用いて、実施例 149 と同様にして合成し、1.6 mg の目的化合物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 502, 504

CHNO : C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>C<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

実施例 151 ~ 159

以下の表 21 に示す化合物は、実施例 147 合成工程中のヨウ化メチルのかわりにそれぞれ、対応するアルキル化試薬を用い、実施例 147 と同様にして、合成した。なお表 21 における、R1、RA1、RA2、RA3、RA4、U は下記一般式 (76) 中の置換基である。

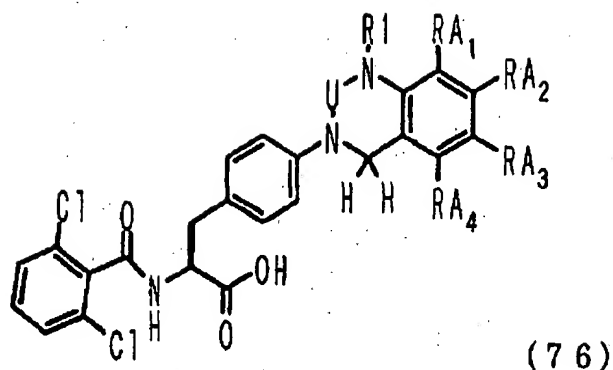


表 2 1

| 実施例 | U  | R1                 | RA1 | RA2 | RA3 | RA4 | MS実測値 (MH+) |
|-----|----|--------------------|-----|-----|-----|-----|-------------|
| 147 | CO | Me                 | H   | H   | H   | H   | 498, 500    |
| 148 | CS | Me                 | H   | H   | H   | H   | 514, 516    |
| 149 | CO | H                  | H   | H   | H   | H   | 484, 486    |
| 150 | CO | H                  | H   | H   | H   | F   | 502, 504    |
| 151 | CO | Et                 | H   | H   | H   | H   | 512, 514    |
| 152 | CO | n-Pr               | H   | H   | H   | H   | 526, 528    |
| 153 | CO | n-Bu               | H   | H   | H   | H   | 540, 542    |
| 154 | CO | iso-Pr             | H   | H   | H   | H   | 526, 528    |
| 155 | CO | iso-Bu             | H   | H   | H   | H   | 540, 542    |
| 156 | CO | sec-Butyl          | H   | H   | H   | H   | 540, 542    |
| 157 | CO | 2-Phenylethyl      | H   | H   | H   | H   | 588, 590    |
| 158 | CO | Benzyl             | H   | H   | H   | H   | 574, 576    |
| 159 | CO | 2,6-DifluoroBenzyl | H   | H   | H   | H   | 610, 612    |

## 実施例 160

(2S)-2-アミノ-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,3-ジヒドロキナゾリン-3-イル)フェニル]プロピオン酸 メチルエステル

塩酸塩 の合成

工程 1 4-ニトロフェニルアラニン メチルエステル 塩酸塩の合成

チオニルクロライド 1.49 ml、メタノール 25 mlを混合し、得られた溶液をドライアイス-アセトニトリルバスで冷却し、Boc-Phe(4-NO<sub>2</sub>)-OH 2 gを加えた。1時間攪拌後、バスをはずし室温まで昇温しさらに2時間半攪拌した。反応液を減圧下、濃縮乾固し、目的化合物 1.83 gを白色粉末として得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>): 225

CHNO: C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> HCl

工程2 N-第3ブチルオキシカルボニル-4-ニトロフェニルアラニン メチルエステルの合成

工程1で得られた4-ニトロフェニルアラニン メチルエステル 塩酸塩 521 mg をテトラヒドロフラン 10 mlとトリエチルアミン 554  $\mu$ lの混合溶媒に溶解し、氷冷下、(Boc)<sub>2</sub>O 480 mgを加えた。5分後、氷浴をはずし、4時間半攪拌した。反応液に酢酸エチル (15 ml)を加え、10%クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。酢酸エチル層を乾燥後、減圧濃縮し目的化合物 735 mgを得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>): 325

CHNO: C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

工程3 (2S)-2-第3ブチルオキシカルボニルアミノ-3-(4-アミノフェニル)プロピオン酸 メチルエステルの合成

工程2で得られたN-第3ブチルオキシカルボニル-4-ニトロフェニルアラニン メチルエステル 648 mgをエタノール 20 mlに溶解し、5% Pd/C 150 mgを加え、水素雰囲気下 (1気圧)、室温で18時間攪拌した。セライトろ過後得られたものをシリカゲルカラム (ヘキサン:酢酸エチル; 4:1 $\rightarrow$ 2:1)にて精製し目的化合物 441 mgを得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>): 295

CHNO: C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

工程4 (2S)-2-第3ブチルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(2,4-ジオキソ-1,3-ジヒドロキナゾリン-3-イル)フェニル]プロピオン酸 メチルエステルの合成

工程3で得られた(2S)-2-第3ブチルオキシカルボニルアミノ-3-(4-アミノフェニル)プロピオン酸メチルエステル 683mgをアセトニトリル 20mlに溶解したのちメチル 2-イソシアノベンゾエート 412mgを加え70度で16時間半、攪拌した。室温まで冷却後、生じた粉末をろ取、乾燥し、目的物 588mgを白色粉末として得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>): 440

CHNO: C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

工程5 (2S)-2-第3ブチルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,3-ジヒドロキナゾリン-3-イル)フェニル]プロピオン酸 メチルエステルの合成

工程4で得られた(2S)-2-第3ブチルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(2,4-ジオキソ-1,3-ジヒドロキナゾリン-3-イル)フェニル]プロピオン酸 メチルエステル 1.0gをN,N-ジメチルホルムアミド 20mlに溶解し、炭酸カリウム 378mg、ヨードメタン 0.284mlを加え1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 70mlを加え、水、飽和食塩水で、順次洗浄した。酢酸エチル層を乾燥後、減圧濃縮し目的化合物 1.04gを黄色粉末として得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>): 454

CHNO: C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

工程6 (2S)-2-アミノ-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,3-ジヒドロキナゾリン-3-イル)フェニル]プロピオン酸 メチルエステル 塩酸塩 の合成

工程5で得られた(2S)-2-第3ブチルオキシカルボニルアミノ-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,3-ジヒドロキナゾリン-3-イル)フェニル]プロピオン酸 メチルエステル 500mgを4N 塩酸-ジオキサン溶液 11mlに溶解し、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、目的化合物 426mgを白色粉末として得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>): 354

CHNO: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> HCl

#### 実施例161

表22の実施例161に示す置換基を有する下記一般式(77)で表される化合物の合成

2-クロロ-6-メチル安息香酸 88.2mg、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 99.1mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物 79.1mg、トリエチルアミン 107μl、(2S)-2-アミノ-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,3-ジヒドロキナゾリン-3-イル)フェニル]プロピオン酸 メチルエステル 塩酸塩100mg、ジクロロメタン1mlの混合物を45℃で一晩攪拌した。この混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)、逆相HPLCで順次精製することにより目的物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>): 506

CHNO: C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Cl

#### 実施例162

表22の実施例162に示す置換基を有する一般式(77)で表される化合物の合成

実施例 161 で得られたメチルエステル体 20 mg、水酸化リチウム 1 水和物 2 mg、テトラヒドロフラン 1 ml と水 0.2 ml の混合物を室温で 1 時間攪拌した。1 M 塩酸を加えて中和したのち溶媒を留去し逆相 HPLC で精製して目的物 (6.0 mg) を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 492

CHNO : C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Cl

実施例 163、166、168、170、172、174、176

表 22 の対応する実施例に示す置換基を有する一般式 (77) で表される化合物の合成

実施例 161 合成工程中の 2-クロロ-6-メチル安息香酸のかわりにそれぞれ、対応するカルボン酸を用い、実施例 161 と同様にして、目的化合物を得た。表 22 参照。

実施例 164、165、167、169、171、173、175

表 22 の対応する実施例に示す置換基を有する一般式 (77) で表される化合物の合成

上述した実施例で得られたそれぞれ対応するメチルエステル体を用いて、実施例 162 と同様の工程を経ることで合成した。表 22 参照。

実施例 177

表 22 の対応する実施例に示す置換基を有する一般式 (77) で表される化合物の合成

実施例 161 合成工程中の 2-クロロ-6-メチル安息香酸のかわりに 2,6-ジクロロケイ皮酸を用い、実施例 161 と同様にして、メチルエステル体を得、

実施例 162 と同様の工程を経ることで合成した。表 22 参照。

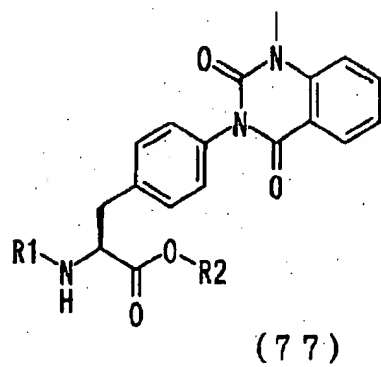


表 2 2

| 実施例   | R1-                               | R2- | MS実測値        |
|-------|-----------------------------------|-----|--------------|
| 1 6 1 | 2-chloro-6-methylbenzoyl          | Me  | 506 (MH+)    |
| 1 6 2 | 2-chloro-6-methylbenzoyl          | H   | 492 (MH+)    |
| 1 6 3 | 2-chloro-6-trifluoromethylbenzoyl | Me  | 560 (MH+)    |
| 1 6 4 | 2-chloro-6-trifluoromethylbenzoyl | H   | 544 (MH-)    |
| 1 6 5 | 2-chloro-6-bromobenzoyl           | H   | 556 (MH+)    |
| 1 6 6 | 2-chloro-6-bromobenzoyl           | Me  | 570 (MH+)    |
| 1 6 7 | 2-chloro-6-fluorobenzoyl          | H   | 496 (MH+)    |
| 1 6 8 | 2-chloro-6-fluorobenzoyl          | Me  | 510 (MH+)    |
| 1 6 9 | 3,5-dichloroisonicotinoyl         | H   | 513 (MH+)    |
| 1 7 0 | 3,5-dichloroisonicotinoyl         | Me  | 527 (MH+)    |
| 1 7 1 | 2,6-dichloro-3-methylbenzoyl      | H   | 526 (MH+)    |
| 1 7 2 | 2,6-dichloro-3-methylbenzoyl      | Me  | 540 (MH+)    |
| 1 7 3 | 2,4,6-trichlorobenzoyl            | H   | 546 (MH+)    |
| 1 7 4 | 2,4,6-trichlorobenzoyl            | Me  | 560 (MH+)    |
| 1 7 5 | 2,6-dichloro-3-nitrobenzoyl       | H   | 557 (MH+)    |
| 1 7 6 | 2,6-dichloro-3-nitrobenzoyl       | Me  | 588 (M+NH4+) |
| 1 7 7 | 2,6-dichlorocinnamoyl             | H   | 538 (MH+)    |

実施例 1 7 8 表23の実施例 1 7 8 に示す置換基を有する下記一般式 (78) で表される化合物の合成

工程1 2-ニトロスルホニル化、メチル化

実施例 1 0 4 工程 1 で得られた樹脂を実施例 1 1 2 工程4に従い2-ニトロスルホニル化およびメチル化を行った。

## 工程2 2-ニトロスルホニル基の除去

工程1で得られた樹脂を実施例135工程2に従い処理し、2-ニトロスルホニル基の除去を行った後、実施例1工程7に従って処理を行い目的物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 541

CHNO : C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

## 実施例179

表23の実施例179に示す置換基を有する下記一般式(78)で表される化合物の合成

臭化エチルを実施例178工程1にて用いて、実施例178と同様の工程を経ること  
で合成した。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 555

CHNO : C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

なお、表23におけるRは下記一般式(78)中の置換基である。

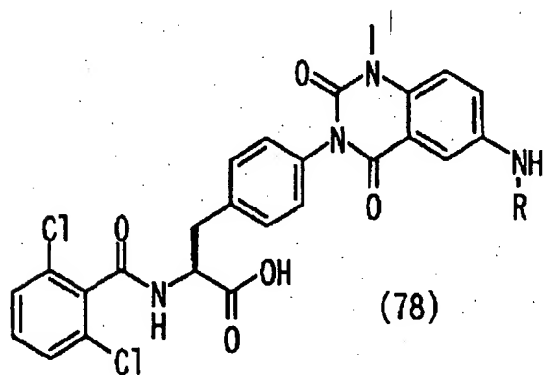
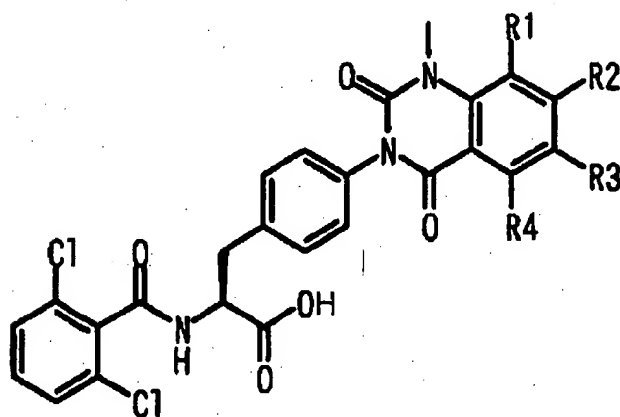


表 2 3

| 実施例 | R-     | MS実測値 (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|--------|--------------------------|
| 178 | methyl | 541                      |
| 179 | ethyl  | 555                      |

## 実施例 180～189

以下の表 2 4 に示す化合物は、それぞれ対応する置換 2-ニトロ安息香酸を実施例 4 5 工程 1 にて用い、実施例 4 5 と同様の工程を経たのち、実施例 1 工程 6 および 7 を経て合成した。なお、表 2 4 における R 1、R 2、R 3、R 4 は下記一般式 (7 9) 中の置換基である。



(7 9)

表 2 4

| 実施例 | R1-               | R2-     | R3-     | R4-    | MS実測値 (MH+) |
|-----|-------------------|---------|---------|--------|-------------|
| 180 | methoxy           | H       | H       | H      | 542         |
| 181 | H                 | H       | H       | methyl | 526         |
| 182 | chloro            | H       | H       | H      | 546         |
| 183 | H                 | H       | chloro  | H      | 546         |
| 184 | H                 | H       | methoxy | H      | 542         |
| 185 | H trifluoromethyl | H       | H       | H      | 580         |
| 186 | methyl            | H       | H       | H      | 526         |
| 187 | H                 | H       | H       | chloro | 546         |
| 188 | H                 | methoxy | methoxy | H      | 572         |
| 189 | H                 | H       | fluoro  | H      | 530         |

実施例 180 の化合物のNMRデータ :  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ =3.22-3.48 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.16-5.23 (1H, m), 7.16 (2H, d,  $J$ =7.8 Hz), 7.19-7.34 (6H, m), 7.44 (2H, d,  $J$ =8.7 Hz), 7.84 (1H, dd,  $J$ =2.4, 6.6 Hz)

#### 実施例 190

表 25 の実施例 190 に示す置換基を有する下記一般式 (80) で表される化合物の合成

表 1 の実施例 1 に示す置換基を有する一般式 (23) で表される化合物 (3.2 mg) をメタノール (73  $\mu\text{l}$ ) とトルエン (224  $\mu\text{l}$ ) の混合溶媒に懸濁し、2M トリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液 (73  $\mu\text{l}$ ) を加えた。30分放置後、反応液を減圧濃縮し目的化合物 3mgを得た。

MS(ESI MH+) : 526

CHNO : C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

#### 実施例 191

表 25 の実施例 191 に示す置換基を有する下記一般式 (80) で表される化合物の合成

表 24 の実施例 183 に示す置換基を有する一般式 (79) で表される化合物 (72.7 mg) をジクロロメタン (10ml) とイソプロパノール (0.2ml) の混合溶媒に溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (26mg) および 4-ジメチルアミノピリジン (26.2mg) を加え攪拌した。18 時間攪拌後、反応液に 1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。水層をさらに酢酸エチルで抽出し、先の抽出層と合わせ、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られたものを高圧液体クロマトグラフィー (水・アセトニトリル) を用いて精製し、目的物を 10mg 得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 588

CHNO : C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

#### 実施例 192

表 25 の実施例 192 に示す置換基を有する下記一般式 (80) で表される化合物の合成

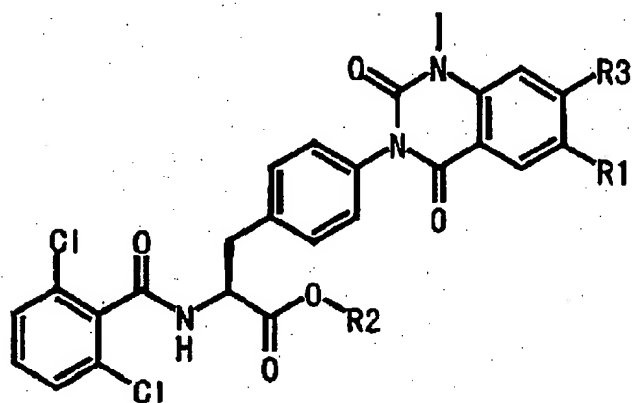
表 16 の実施例 111 に示す置換基を有する一般式 (37) で表される化合物 (12mg) をメタノール (0.5ml) に溶解し、マイナス 78 度に冷却し、塩化チオニル (0.04ml) を加えた。室温にて 7 時間 30 分攪拌後、反応液を減圧濃縮し目的化合物 12mg を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 597

CHNO : C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

## 実施例 193～202

以下の化合物は、それぞれ対応する実施例記載のカルボン酸を原料とし、実施例 193～195、201は適当なアルコールを用い実施例 191と同様の工程を経て、また、実施例 196～200、202は、実施例 192と同様の工程を経て合成した。なお、表 25におけるR1、R2、R3は下記一般式(80)中の置換基である。



(80)

表 2 5

| 実施例 | R1-              | R2-       | R3-    | MS 実測値 (MH+) |
|-----|------------------|-----------|--------|--------------|
| 190 | H                | methyl    | H      | 526          |
| 191 | chloro           | isopropyl | H      | 588          |
| 192 | diethylamino     | methyl    | H      | 597          |
| 193 | H                | ethyl     | H      | 540          |
| 194 | H                | isopropyl | H      | 554          |
| 195 | methoxy          | ethyl     | H      | 570          |
| 196 | dimethylamino    | methyl    | H      | 569          |
| 197 | ethylamino       | methyl    | H      | 569          |
| 198 | methylamino      | methyl    | H      | 555          |
| 199 | ethylmethylamino | methyl    | H      | 583          |
| 200 | amino            | methyl    | H      | 541          |
| 201 | chloro           | ethyl     | H      | 574          |
| 202 | H                | methyl    | fluoro | 544          |

実施例 1 9 6 の化合物のNMRデータ :  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.94 (3H, m), 3.02 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.82 (1H, m), 7.18-7.47 (10H, m), 9.28 (1H, d).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  30.88, 36.37, 40.75, 52.28, 53.66, 109.17, 116.00, 116.22, 121.35, 128.32, 128.99, 129.88, 131.36, 131.79, 132.07, 135.35, 136.35, 137.21, 146.74, 150.37, 161.89, 163.99, 171.72.

### 実施例 2 0 3

下記式 (8 1) で表される化合物の合成

#### 工程1 アシル化

実施例 1 工程4で得られた樹脂 (200mg) に対し、シス-2-[ (9-フルオレニルメチルオキシカルボニル) アミノ]-1-シクロヘキサンカルボン酸 (274mg)、DIC(0.058ml)、HOAt(101mg)、NMP(2.5ml)を用いてアシル化を行った。

#### 工程2 9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基の除去

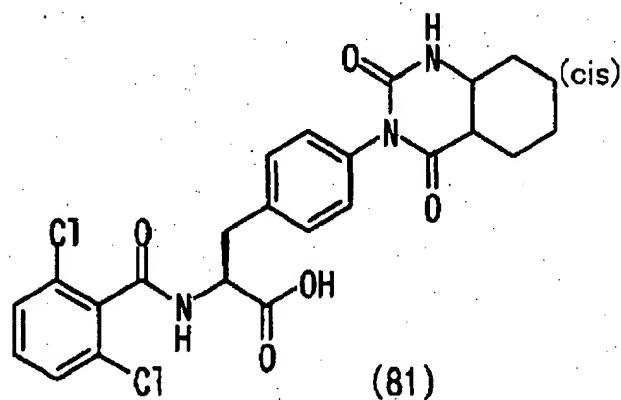
工程1で得られた樹脂を 20%ピペリジン-NMP溶液中で10分間、2回攪拌した後 NMP、メタノール、ジクロロメタンで4回ずつ洗浄した。

### 工程3 環化反応、脱樹脂

工程2で得られた樹脂を、実施例96工程2と同様に処理したのち、実施例1工程7と同様に処理を行い、目的化合物を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 504

CHNO : C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>



### 実施例205～206

表26の実施例に示す置換基を有する下記一般式(82)で表される化合物の合成は、実施例108にて得られたカルボン酸を原料とし、それぞれ適当なアルコールを用い実施例191と同様の工程を経て行った。なお、表26におけるRは下記一般式(82)中の置換基である。

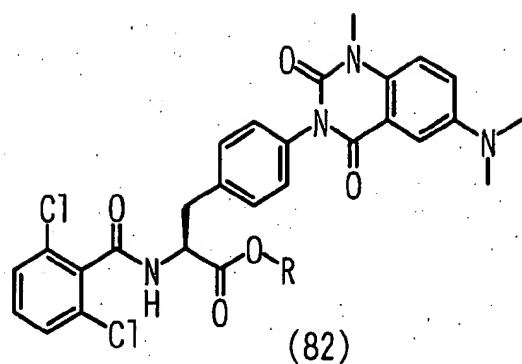


表 2 6

| 実施例 | R-        | MS実測値 (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|-----------|--------------------------|
| 205 | ethyl     | 583                      |
| 206 | isopropyl | 597                      |

## 実施例 207 ~ 208

表 2 7 の実施例に示す置換基を有する下記一般式 (8 3) で表される化合物の合成は、それぞれ対応する置換 2 - ニトロベンジルブロマイド用い実施例 1 4 9 と同様の工程を経て行った。なお、表 2 7 における R 1、R 2 は下記一般式 (8 3) 中の置換基である。

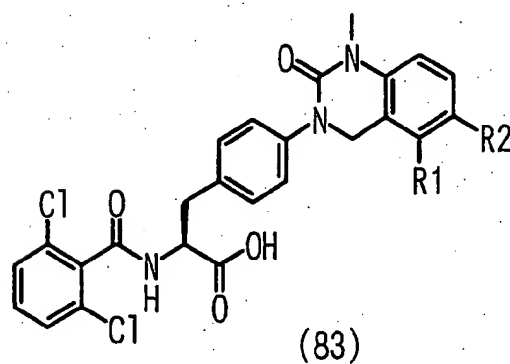


表 2-7

| 実施例 | R1-    | R2-    | MS実測値 (MH+) |
|-----|--------|--------|-------------|
| 207 | -H     | methyl | 512         |
| 208 | fluoro | -H     | 516         |

## 実施例 209

表 28 の実施例 209 に示す置換基を有する下記一般式 (84) で表される化合物の合成は、3-chloro-2-nitrobenzoic acid の代わりに 1-ethyl-4-nitro-1H-pyrazole-3-carboxylic acid を実施例 45 工程 1 にて用い、実施例 45 と同様の工程を経たのち、実施例 1 工程 6 および 7 を経て合成した。なお、表 28 における R は下記一般式 (84) 中の置換基である。

## 実施例 210

表 28 の実施例 210 に示す置換基を有する下記一般式 (84) で表される化合物の合成は、実施例 209 にて得られた化合物を原料として用い、実施例 19 2 の工程を経て合成した。なお、表 28 における R は下記一般式 (84) 中の置換基である。

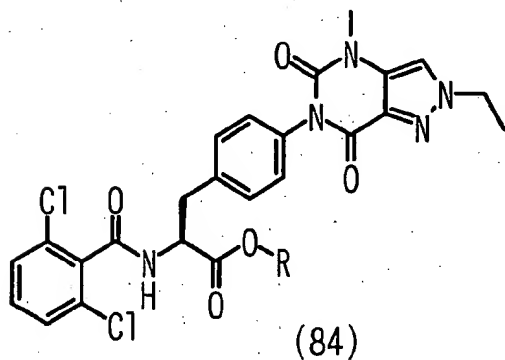
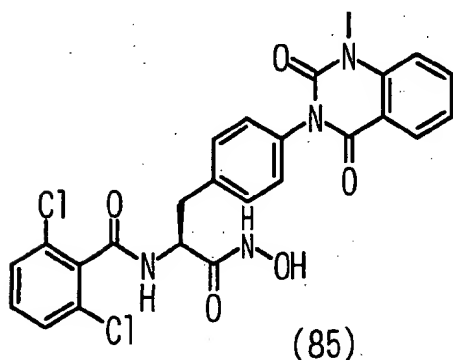


表 28

| 実施例 | R-     | MS実測値 (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|--------|--------------------------|
| 209 | H      | 530                      |
| 210 | methyl | 544                      |

## 実施例 211

下記式 (85) で表される化合物の合成は、以下のように行った。表1の実施例1に示す置換基を有する一般式 (23) で表される化合物 (28.9 mg) を DMF (1 ml) に溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (12.9 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (10.7 mg)、塩酸ヒドロキシルアミン (11.5 mg) および N-メチルモルホリン (9.1 mg) を加え攪拌した。さらに、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (11.7 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (8.2 mg)、塩酸ヒドロキシルアミン (9.5 mg)、N-メチルモルホリン (10.5 mg) および DMF (0.5 ml) を加え攪拌し、2時間後、反応液に水を加え、析出してきた結晶を乾燥し、目的物を 14.8 mg 得た。

MS(ESI MH<sup>-</sup>): 525CHNO: C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

## 実施例 2 1 2

表 2 9 の実施例 2 1 2 に示す置換基を有する下記一般式 (8 6) で表される化合物の合成

工程 1 (2 S) - 2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - [4 - (1 - メチルウラシル - 3 - イル) フェニル] プロピオン酸 メチルエステルの合成

(2 S) - 2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - [4 - (ジヒドロキシボラニル) フェニル] プロピオン酸 3 0 m g、1 - メチルウラシル 2 5 m g、酢酸銅 (II) 2 7 m g、トリエチルアミン 4 0 m g とジクロロメタン 4 m l の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液をエタノールで希釈した後、セライト濾過を行った。濾液を濃縮して得られた残渣を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで洗浄した。水層を塩酸で酸性にしたのち酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去し (2 S) - 2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - [4 - (1 - メチルウラシル - 3 - イル) フェニル] プロピオン酸の粗製物を得た。この粗製物をメタノール 5 m l で希釈し、2 M トリメチルシリルジメタノールを含有するヘキサン溶液を加えることによりメチルエステル化を行った。反応液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル - エタノール) で精製することにより表題化合物 (7 m g) を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 4 0 4

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.45 (9H, s), 3.15 (2H, d), 3.40 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.60 (1H, m), 5.00 (1H, m), 5.85 (1H, d), 7.15 (2H, d), 7.20 (1H, d), 7.30 (2H, d)

工程 2 (2 S) - 2 - (2, 6 - ジクロロベンゾイルアミノ) - 3 - [4 - (1 - メチルウラシル - 3 - イル) フェニル] プロピオン酸 メチルエステルの合成

(2 S) - 2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - [4 - (1 - メチル

ウラシルー３－イル) フェニル] プロピオン酸 メチルエステル 86 mg に 4 N 塩化水素を含有するジオキサン溶液 6 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物にジメチルホルムアミド 10 ml、トリエチルアミン 62  $\mu$ l、2, 6-ジクロロベンゾイルクロライド 34  $\mu$ l を加え 30 分攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して表題化合物粗製物を得た。逆相 HPLC で精製し表題化合物 (26 mg) を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 476

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.30 (2H, br), 3.40 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.25 (1H, q), 5.85 (1H, d), 6.40 (1H, d) 7.15 (2H, d), 7.20-7.40 (6H, m)

### 実施例 213

表 29 の実施例 213 に示す置換基を有する下記一般式 (86) で表される化合物の合成

(2S)-2-(2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ)-3-[4-(1-メチルウラシルー３－イル) フェニル] プロピオン酸 メチルエステル 10 mg、4 N 塩化水素を含有するジオキサン溶液 3 ml と水 3 ml の混合物を 80 °C で 4 時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物を逆相 HPLC で精製し表題化合物 (3 mg) を得た。

MS(ESI MH<sup>+</sup>) : 462

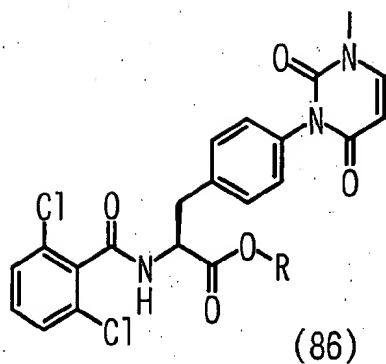


表 2 9

| 実施例 | R-     | MS実測値 (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|--------|--------------------------|
| 212 | methyl | 476                      |
| 213 | -H     | 462                      |

## 参考例 1 2-クロロ-6-トリフルオロメチル安息香酸

3-クロロベンゾトリフルオリド 500 mg とテトラヒドロフラン 3 ml の混合物を -50°C に冷却し、そこへ 1.6 M ノルマルブチルリチウム ヘキサン溶液 2 ml を加え 1 時間攪拌した。この混合物をドライアイスに開けたのち、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で希釈した。トルエンで洗浄後、水層を塩酸で酸性とし酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去して得られた残留物を逆相 HPLC で精製し表題化合物を得た。

収量 244 mg

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.68 (1H, t), 7.80 (1H, d), 7.88 (1H, d).

MS (ESI, m/z) 223 (M-H)<sup>-</sup>

## 参考例 2 2-ブロモ-6-クロロ安息香酸

3-ブロモクロロベンゼン 500 mg、テトラヒドロフラン 3 ml の混合物を

-78°Cに冷却し、そこへ2.0Mリチウムジイソプロピルアミド ヘプタン/  
テトラヒドロフラン/エチルベンゼン溶液1.3mlを加えた。2時間攪拌後、  
ドライアイスにあけ参考例1と同様の洗浄、抽出操作を行い粗製物を得た。この  
粗製物をヘキサン-酢酸エチル混合溶媒洗浄することにより表題化合物を得た。

収量 317mg

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.40 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.70 (1H, d).

MS (ESI, m/z) 233 (M-H)-

#### 実施例214 VCAM阻害活性 (VCAM-1/ $\alpha$ 4 $\beta$ 1結合アッセイ)

インテグリン $\alpha$ 4 $\beta$ 1を発現していることが知られているヒトT細胞系細胞株Jurkat (ATCC TIB-152) のVCAM-1への結合を阻害する試験物質の能力を測定した。

96ウェルのマイクロタイタープレート (Nunc Maxisorp) に緩衝液A (0.1M NaHCO<sub>3</sub>, pH 9.6) で希釈した組換えヒトVCAM-1 (R&D systems) 溶液 (500ng/ml) を100 $\mu$ l/ウェル加え、4°Cで一晩インキュベートした。結合していないVCAM-1はPBSで1回洗浄することにより除いた。洗浄後、ブロックエース (大日本製薬) をPBSで4倍に希釈した緩衝液 (緩衝液B) を150 $\mu$ l/ウェル加え、室温で1時間インキュベートした。緩衝液Bの除去後に、PBSで1回洗浄を実施した。

Jurkat細胞をダルベッコ改変イーグル培地 (SIGMA、以下DMEMと呼ぶ) で2回洗浄し、10 $\mu$ g/mlのCalcein-AM (和光純薬) を含むDMEM中で37°C、30分間、暗所にてインキュベートすることにより蛍光標識した後、結合緩衝液 (20mM HEPES、0.1% BSAを含むDMEM) に再懸濁した。

プレートに結合緩衝液で希釈した種々の濃度の試験物質を50 $\mu$ l加え、直ちに蛍光標識したJurkat細胞 (4 $\times$ 10<sup>6</sup> 細胞/ml) を50 $\mu$ l加え (最終容量100 $\mu$ l/ウェル)、室温、暗所にて30分間インキュベートした。プレート振盪機 (IKA MTS-4) 上で800rpm、30秒間振盪し、直ちに溶液を除去することにより、結合してい

ない細胞を除いた。蛍光プレートリーダー (Wallac 1420 ARVOマルチラベルカウンター) を用いてウェルに残った結合細胞の蛍光量を定量した (フィルター 励起波長: 485nm、発光波長: 535nm)。ここで得られた蛍光強度はVCAM-1に結合してプレート上に残ったJurkat細胞の数に比例する。試験物質を含まないウェルの蛍光強度を100%とした時の種々の濃度における各試験物質の結合率を求め、50%結合阻害をもたらす濃度 $IC_{50}$ を計算した。

得られた試験結果を表30に示す。

#### 実施例215 VCAM阻害活性 (VCAM-1/ $\alpha 4\beta 7$ 結合アッセイ)

インテグリン $\alpha 4\beta 7$ を発現していることが知られているヒトB細胞リンパ腫細胞株RPMI-8866のVCAM-1への結合を阻害する試験物質の能力を測定した。

96ウェルのマイクロタイタープレート (Nunc Maxisorp) に緩衝液A (0.1M NaHCO<sub>3</sub>、pH 9.6) で希釈した組換えヒトVCAM-1 (R&D systems) 溶液 (500ng/ml) を100 $\mu$ l/ウェル加え、4°Cで一晩インキュベートした。結合していないVCAM-1はPBSで1回洗浄することにより除いた。洗浄後、ブロックエース (大日本製薬) をPBSで4倍に希釈した緩衝液 (緩衝液B) を150 $\mu$ l/ウェル加え、室温で1時間インキュベートした。緩衝液Bの除去後に、PBSで1回洗浄を実施した。

RPMI-8866細胞をDMEMで2回洗浄し、10 $\mu$ g/mlのCalcein-AM (和光純薬) を含むダルベッコ改変イーグル培地 (SIGMA、以下DMEMと呼ぶ) 中で37°C、30分間暗所にてインキュベートすることにより蛍光標識した後、4mMのMnCl<sub>2</sub>を含む結合緩衝液 (20mM HEPES、0.1% BSAを含むDMEM) に再懸濁した。

プレートに結合緩衝液で希釈した種々の濃度の試験物質を50 $\mu$ l加え、直ちに蛍光標識したRPMI-8866細胞 (4 $\times 10^6$ 細胞/ml) を50 $\mu$ l加え (最終容量100 $\mu$ l/ウェル)、室温、暗所にて30分間インキュベートした。プレート振盪機 (IKA MTS-4) 上で800rpm、30秒間振盪し、直ちに溶液を除去することにより、結合し

ていない細胞を除いた。蛍光プレートリーダー (Wallac 1420 ARVOマルチラベルカウンター) を用いてウェルに残った結合細胞の蛍光量を定量した (フィルター励起波長: 485nm、発光波長: 535nm)。ここで得られた蛍光強度はVCAM-1に結合してプレート上に残ったRPMI-8866細胞の数に比例する。試験物質を含まないウェルの蛍光強度を100%とした時の種々の濃度における各試験物質の結合率を求め、50%結合阻害をもたらす濃度 $IC_{50}$ を計算した。

得られた試験結果を表30に示す。

表 3 0 VCAM阻害活性の測定結果 (IC50値、nmol/L)

| 実施例 | $\alpha 4\beta 7$ | $\alpha 4\beta 1$ |
|-----|-------------------|-------------------|
| 1   | 1.0               | 18                |
| 2   | 9.2               | 240               |
| 3   | 3.5               | 66                |
| 4   | 2.8               | 26                |
| 5   | 14.0              | 46                |
| 6   | 3.3               | 80                |
| 7   | 22.0              | 110               |
| 8   | 3.9               | 94                |
| 9   | 94.0              | 440               |
| 11  | 74.0              | 6200              |
| 12  | 19.0              | 490               |
| 13  | 4.5               | 220               |
| 14  | 26.0              | 1260              |
| 16  | 14.0              | 1700              |
| 17  | 43.0              | 2100              |
| 18  | 23.0              | 1900              |
| 23  | 18.0              | 7240              |
| 31  | 50.0              | 630               |
| 32  | 64.0              | 2420              |
| 34  | 42.0              | 2210              |
| 35  | 68.0              | 1700              |
| 36  | 6.6               | 490               |
| 37  | 19.0              | 200               |
| 41  | 86.0              | 3410              |

|    |      |      |
|----|------|------|
| 42 | 92.0 | 6730 |
| 44 | 79.0 | 4230 |
| 45 | 10.2 | 340  |
| 46 | 6.8  | 195  |
| 47 | 76.0 | 1980 |
| 48 | 28.0 | 1800 |
| 49 | 62.1 | 1180 |
| 50 | 7.9  | 1770 |
| 51 | 30.0 | 1180 |
| 52 | 55.3 | 1310 |
| 53 | 66.1 | 2460 |
| 54 | 9.8  | 71   |
| 57 | 29.9 | 639  |
| 58 | 31.6 | 1070 |
| 59 | 35.8 | 540  |
| 60 | 36.1 | 780  |
| 61 | 42.0 | 1150 |
| 62 | 45.0 | 1450 |
| 63 | 1.3  | 28   |
| 65 | 7.0  | 330  |
| 66 | 1.3  | 170  |
| 67 | 2.2  | 370  |
| 68 | 1.5  | 350  |
| 69 | 2.5  | 5630 |
| 70 | 3.5  | 34   |
| 71 | 11.0 | 185  |
| 72 | 2.6  | 27   |

|     |      |      |
|-----|------|------|
| 73  | 1.6  | 27   |
| 74  | 2.5  | 53   |
| 75  | 2.3  | 60   |
| 76  | 13.0 | 192  |
| 78  | 9.6  | 180  |
| 79  | 18.0 | 440  |
| 80  | 74.0 | 960  |
| 81  | 8.6  | 72   |
| 84  | 20.0 | 158  |
| 85  | 25.0 | 230  |
| 89  | 2.7  | 41   |
| 90  | 43.7 | 511  |
| 91  | 1.6  | 1200 |
| 92  | 5.7  | 1340 |
| 93  | 4.8  | 4030 |
| 94  | 6.0  | 1150 |
| 95  | 1.8  | 960  |
| 97  | 13.0 | 1500 |
| 99  | 2.0  | 12   |
| 100 | 2.4  | 11   |
| 104 | 1.4  | 16   |
| 105 | 0.8  | 14   |
| 106 | 2.8  | 44   |
| 107 | 1.1  | 17   |
| 108 | 3.3  | 57   |
| 109 | 4.3  | 56   |
| 110 | 4.1  | 55   |

|     |      |      |
|-----|------|------|
| 111 | 11.0 | 88   |
| 112 | 1.1  | 37   |
| 113 | 1.6  | 52   |
| 114 | 27.0 | 190  |
| 115 | 36.0 | 760  |
| 116 | 35.0 | 450  |
| 117 | 19.0 | 480  |
| 118 | 16.0 | 385  |
| 119 | 21.0 | 440  |
| 120 | 24.0 | 500  |
| 121 | 14.0 | 109  |
| 122 | 0.6  | 310  |
| 123 | 12.0 | 180  |
| 124 | 20.0 | 840  |
| 126 | 70.0 | 1580 |
| 129 | 76.4 | 2023 |
| 131 | 24.0 | 183  |
| 135 | 12.0 | 570  |
| 136 | 3.0  | 565  |
| 137 | 11.2 | 2120 |
| 139 | 17.0 | 107  |
| 142 | 9.0  | 210  |
| 147 | 6.5  | 107  |
| 162 | 0.2  | 34   |
| 164 | 7.1  | 120  |
| 165 | 0.6  | 11   |
| 169 | 0.5  | 6    |

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 180 | 5.4 | 86  |
| 181 | 1.0 | 15  |
| 182 | 6.2 | 113 |
| 183 | 1.7 | 25  |
| 184 | 3.3 | 31  |
| 185 | 2.7 | 12  |
| 186 | 4.3 | 59  |
| 187 | 3.2 | 26  |
| 188 | 2.7 | 11  |
| 189 | 1.1 | 18  |
| 211 | 20  | 250 |

上記から明らかのごとく新規フェニルアラニン誘導体は優れた $\alpha 4$ インテグリン阻害活性を示した。

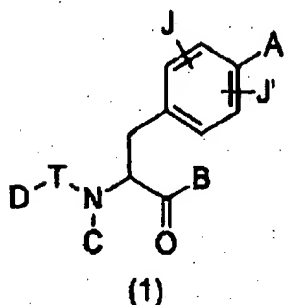
本発明の新規フェニルアラニン誘導体は優れた $\alpha 4$ インテグリン阻害活性を示した。従って本発明の新規フェニルアラニン誘導体は $\alpha 4$ インテグリン依存性の接着過程が病態に關与する炎症性疾患、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移、移植拒絶いずれかの治療剤または予防剤を提供するものであり、上記炎症性腸疾患としては、クローン病及び潰瘍性大腸炎が含まれる。

この目的において、本発明化合物は経口投与時の血中濃度あるいはバイオアベイラビリティが高く、経口剤として有用である。

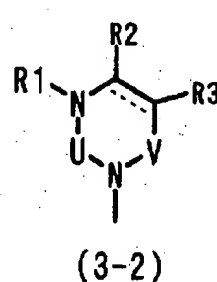
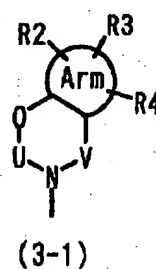
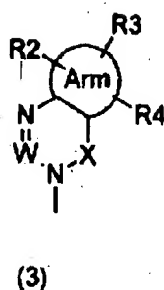
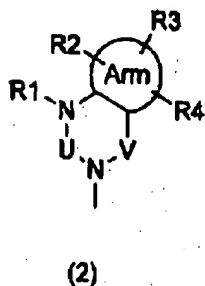
また、本発明化合物は、酸性あるいはアルカリ性溶液中での安定性に優れ有用である、例えば種々の剤型への適用が可能である。

## 請求の範囲

1. 下記一般式(1)で示されるフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。



[Aは下記一般式(2)、(3)、(3-1)又は(3-2)で表される基のいずれかを表し、



(式中Armは酸素原子、硫黄原子または窒素原子より選ばれるヘテロ原子を0、1、2、3または4個含んだ環状アルキル基または芳香環である。式(3-2)中の実線と点線の複合線は、単結合、または二重結合をあらわす。また、U、V、XはC(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、C(-R5)(-R6)、C(=C(R5)(R6))、C(=S)、S(=O)、P(=O)(-OH)、P(-H)(=O)のいずれかを表し、WはC(-R7)、窒素原子のいずれかを表し、

ここで、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、置換された低級アルキル基、低級アルケニル基、置換された低級アルケニル基、低級アルキニル基、置換された低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルコキシ基および低級アルキルチオ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基および低級アルキルチオ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基および低級アルキルチオ基、環状アルキル（環中にヘテロ原子を含んでも良い）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基、アンモニウム基のいずれかを表し、また、R5及びR6は結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいてよく、

Bはヒドロキシル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシルアミノ基のいずれかを表し、

Cは水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級ア

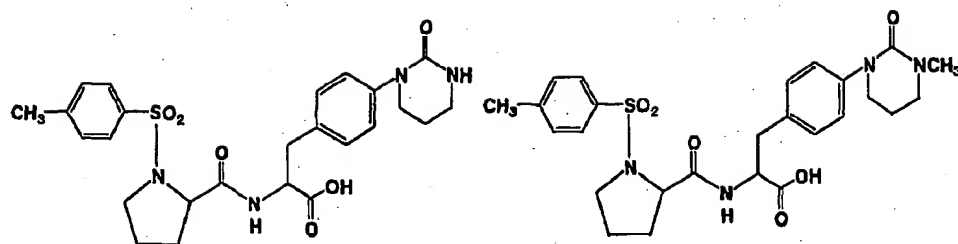
ルキル基のいずれかを表し、

Dは低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでも良い）で置換された低級アルコキシ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基、環状アルキル（環中にヘテロ原子を含んでも良い）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモイル基のいずれかを表す。

また、C及びDは結合して環を形成してもよく、場合により、環中に1または2個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでもよい。

Tは原子間結合、C(=O)、C(=S)、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、N(H)-C(=O)、N(H)-C(=S)のいずれかを表し、

J及びJ'はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、ニトロ基のいずれかを表す。但し、Aが式(3-2)を表す場合、下記式(A-1)及び(A-2)は、一般式(1)で表されるフェニルアラニン誘導体に含まれないものとする。]



(A-1)

(A-2)

2. Aが、一般式(2)又は(3)で表される基のいずれかを表し、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、置換された低級アルキル基、低級アルケニル基、置換された低級アルケニル基、低級アルキニル基、置換された低級アルキニル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルキル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでも良い)で置換された低級アルコキシ基および低級アルキルチオ基、アリール基で置換された低級アルコキシ基および低級アルキルチオ基、ヘテロアリール基で置換された低級アルコキシ基および低級アルキルチオ基、環状アルキル(環中にヘテロ原子を含んでも良い)オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキルチオ基、ハロゲン低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、置換または無置換アミノ基、カルボキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換または無置換のカルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルスルホニル基、置換または無置換スルファモ

イル基のいずれかを表し、また、R 5 及び R 6 は結合して環を形成してもよく、  
 場合により、環中に 1 または 2 個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含んでいて  
 よい、請求項 1 記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

3. 一般式 (1) 中において、

B がヒドロキシル基又は低級アルコキシ基、

C が水素原子または低級アルキル基、

J 及び J' がそれぞれ水素原子であり、

一般式 (2)、(3) 中において、

V、X が  $C(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(-R5)(-R6)$  のいずれかで表される基、

U が  $C(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(-R5)(-R6)$ 、 $C(=C(R5)(R6))$ 、 $C(=S)$ 、 $S(=O)$ 、 $P(=O)(-O$   
 $H)$ 、 $P(-H)(=O)$  のいずれかを表される基である請求項 2 記載のフェニルアラニン  
 誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

4. 一般式 (1) 中において、

B がヒドロキシル基又は低級アルコキシ基、

C が水素原子または低級アルキル基、

J 及び J' がそれぞれ水素原子であり、

一般式 (2)、(3) 中において

Arm がベンゼン環、または酸素原子、硫黄原子または窒素原子より選ばれるヘテ  
 ロ原子を 1、2、3 または 4 個含んだ芳香環である

請求項 2 記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

5. 一般式 (1) 中において、

B がヒドロキシル基又は低級アルコキシ基、

C が水素原子または低級アルキル基、

J 及び J' がそれぞれ水素原子であり、

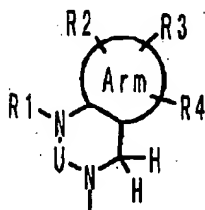
一般式 (2)、(3) 中において、

Armがベンゼン環、または酸素原子、硫黄原子または窒素原子より選ばれるヘテロ原子を1、2、3または4個含んだ芳香環であり、

V、Xが $C(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(-R5)(-R6)$ のいずれかで表される基、

Uが $C(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $C(-R5)(-R6)$ 、 $C(=C(R5)(R6))$ 、 $C(=S)$ 、 $S(=O)$ 、 $P(=O)(-OH)$ 、 $P(-H)(=O)$ のいずれかを表される基である請求項2記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

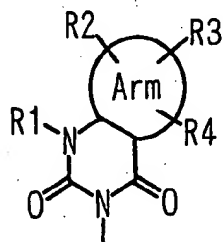
6. Aが、下記式(3-3)で表される請求項1記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。



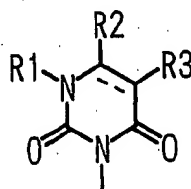
(3-3)

(式中、Arm、U及びR1～R4は請求項1におけると同じである。)

7. Aが、下記式(3-4)あるいは(3-5)で表される請求項1記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。



(3-4)



(3-5)

(式中、Arm、R1～R4は請求項1におけると同じであり、式(3-5)中の

実線と点線の複合線は、単結合、または二重結合を表す。)

8. 一般式 (1) 中において、

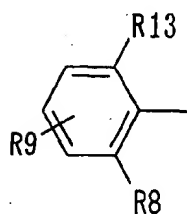
A が、式 (3-4) で表され、

Arm がベンゼン環、ピリジン環、ピラゾール環、シクロヘキサン環であり、

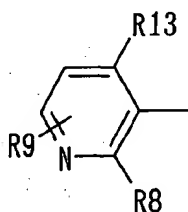
R<sub>1</sub> が低級アルキル基であり、

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、環状アルキル基 (環中にヘテロ原子を含んでもよい)、環状アルキル基 (環中にヘテロ原子を含んでもよい) で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、トリアルキルアンモニウム基のいずれかで表される基である請求項 7 記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

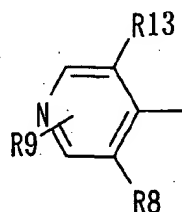
9. 一般式 (1) 中、D が下記式 (4-1)、(4-2)、(4-3)、又は (4-4) で表される請求項 1 記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。



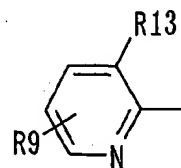
(4-1)



(4-2)



(4-3)



(4-4)

[式中、R<sub>13</sub>はハロゲン原子またはメチル基を示し、R<sub>8</sub>はハロゲン原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、水素原子を示し、R<sub>9</sub>は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、環状アルキル基 (環中にヘテロ原子を

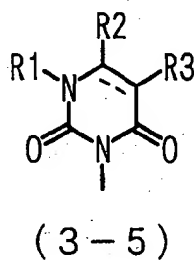
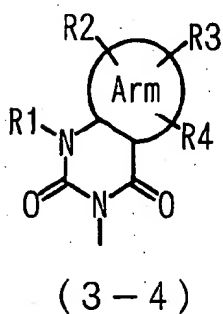
含んでもよい)、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでもよい)で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、トリアルキルアンモニウム基、メタンスルホニルアミノ基、テトラゾール基を示す。]

10. 一般式(1)中、Dが式(4-1)で表され、

式(4-1)中、R<sup>13</sup>、R<sup>8</sup>は塩素原子を示し、R<sup>9</sup>は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでもよい)、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、トリアルキルアンモニウム基を示す、請求項9記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

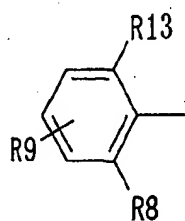
11. 一般式(1)中、Cが水素原子を示し、TがC(=O)を示す請求項1記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

12. 一般式(1)中、Aが、下記式(3-4)あるいは(3-5)で表され、

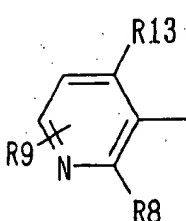


(式中、Arm、R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>は請求項1におけると同じであり、式(3-5)中の実線と点線の複合線は、単結合、または二重結合を表す。)

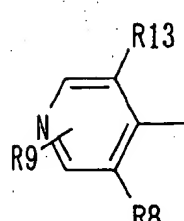
Dが下記式(4-1)、(4-2)、(4-3)、又は(4-4)で表され、



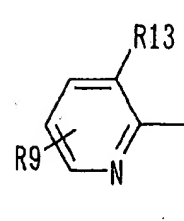
(4-1)



(4-2)



(4-3)



(4-4)

(式中、R13はハロゲン原子、メチル基を示し、R8はハロゲン原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、水素原子を示し、R9は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでもよい)、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでもよい)で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、トリアルキルアンモニウム基、メタンスルホニルアミノ基、テトラゾール基を示す。)

Bがヒドロキシ基または低級アルコキシ基、

Cが水素原子、

JおよびJ'がそれぞれ水素原子であり、

TがC(=O)であるような請求項1記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

13. 一般式(1)中において、

Aが、式(3-4)で表され、

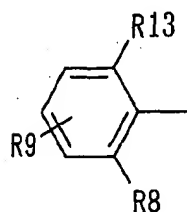
Armがベンゼン環、ピリジン環、ピラゾール環、シクロヘキサン環であり、

R1が低級アルキル基であり、

R2、R3、R4はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでもよい)

）、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでもよい）で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、トリアルキルアンモニウム基のいずれかで表される基であり、

Dが下記式（４－１）であり、



(4-1)

（式中、R13、R 8は塩素原子、R 9は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでもよい）、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、トリアルキルアンモニウム基、を示す。）

Bがヒドロキシ基または低級アルコキシ基、

Cが水素原子、

JおよびJ'がそれぞれ水素原子であり、

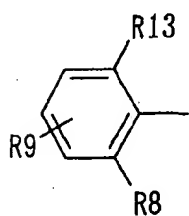
TがC（=O）であるような請求項12記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

14. 一般式（1）中、Aが式（3－3）で表され、式（3－3）中、UはC(=O)又はC(=S)を示し、R 1は低級アルキル基を示し、R 2、R 3、R 4はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでもよい）、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでもよい）で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、低

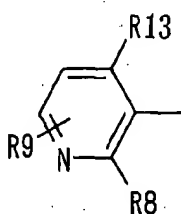
級アルキルチオ基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、トリアルキルアンモニウム基のいずれかを示し、

Cが水素原子を示し、

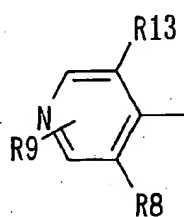
Dが式(4-1)、(4-2)、(4-3)、又は(4-4)で表され、



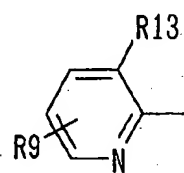
(4-1)



(4-2)



(4-3)



(4-4)

[式中、R13はハロゲン原子またはメチル基を示し、R8はハロゲン原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、水素原子を示し、R9は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでもよい)、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでもよい)で置換された低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、トリアルキルアンモニウム基、メタンスルホニルアミノ基、テトラゾール基を示す。]

TがC(=O)を示す

請求項6記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

15. 一般式(1)中、Aが式(3-3)で表され、式(3-3)中、UはC(=O)又はC(=S)を示し、R1はメチル基又はエチル基を示し、R2、R3、R4はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、環状アルキル基(環中にヘテロ原子を含んでもよい)、低級アルコキシ基、

低級アルキルチオ基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、トリアルキルアンモニウム基のいずれかを示し、

B がヒドロキシ基又は低級アルコキシ基を示し、

C が水素原子を示し、

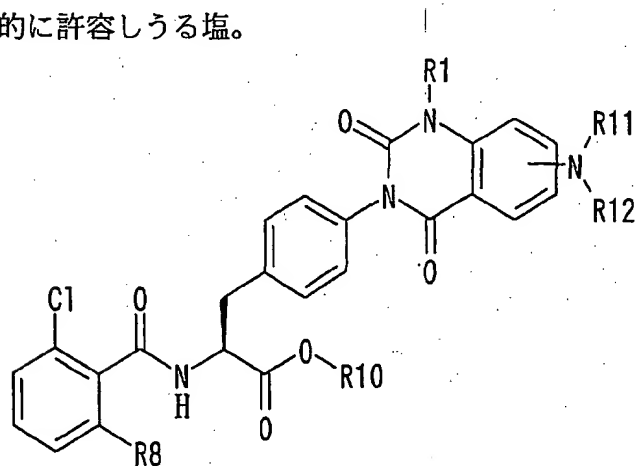
D が式 (4-1) で表され、式 (4-1) 中、R<sup>13</sup>、R<sup>8</sup> は塩素原子を示し、R<sup>9</sup> は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、環状アルキル基（環中にヘテロ原子を含んでもよい）、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキル基で置換されたアミノ基、トリアルキルアンモニウム基を示し、

T がC(=O)を示し、

J 及び J' は水素原子を示す、

請求項 14 記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

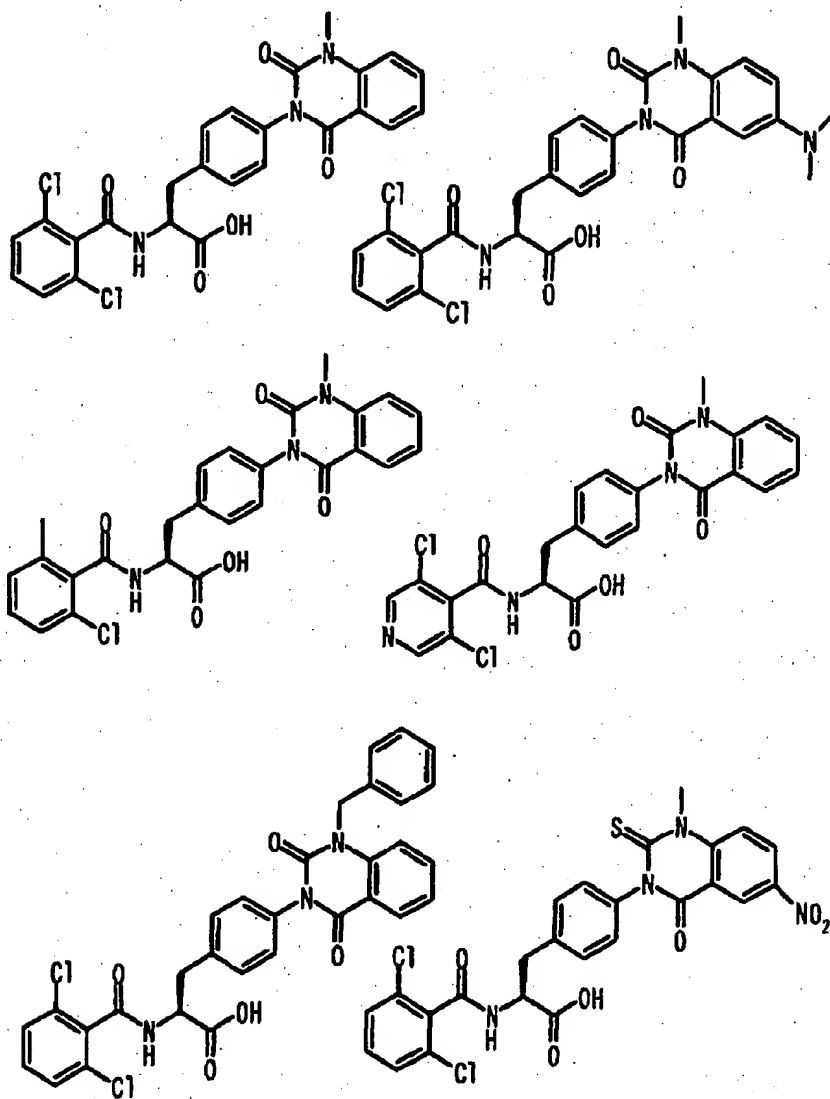
16. 下記の式で表される請求項 1 記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

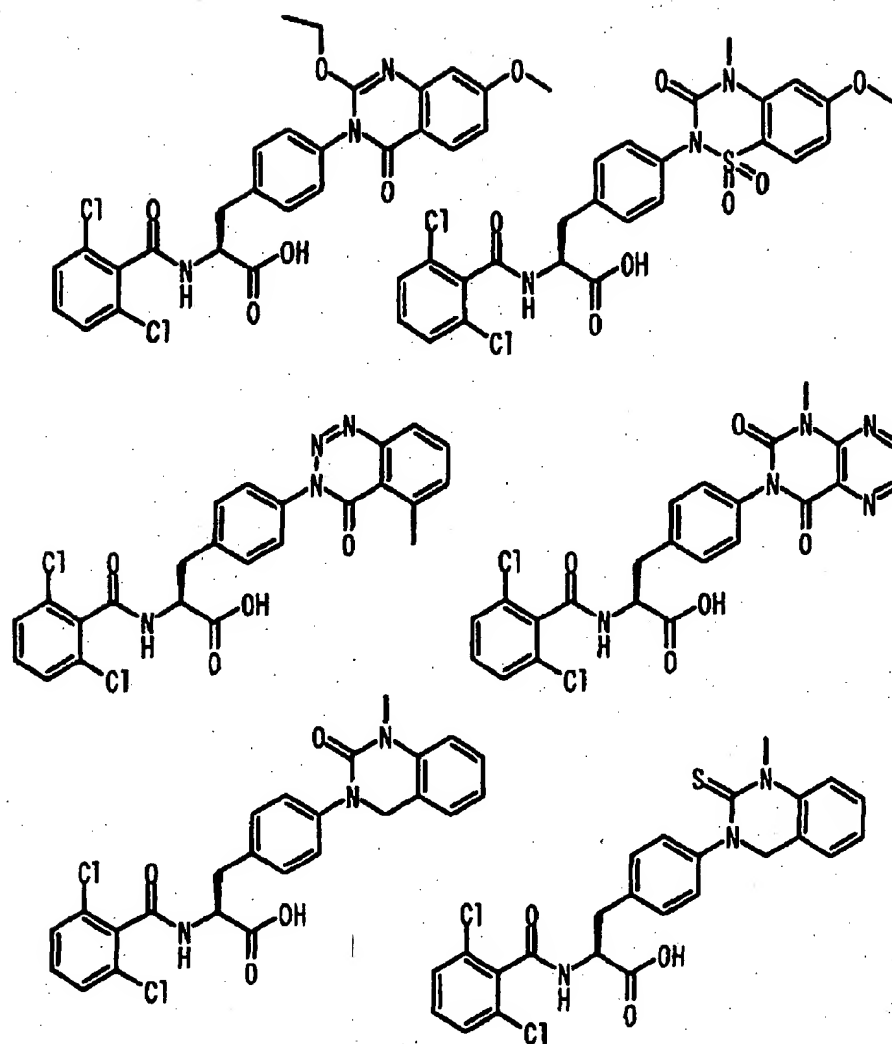


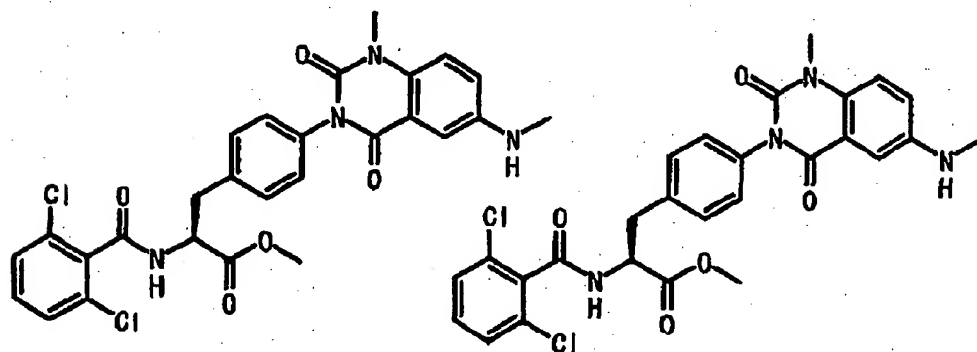
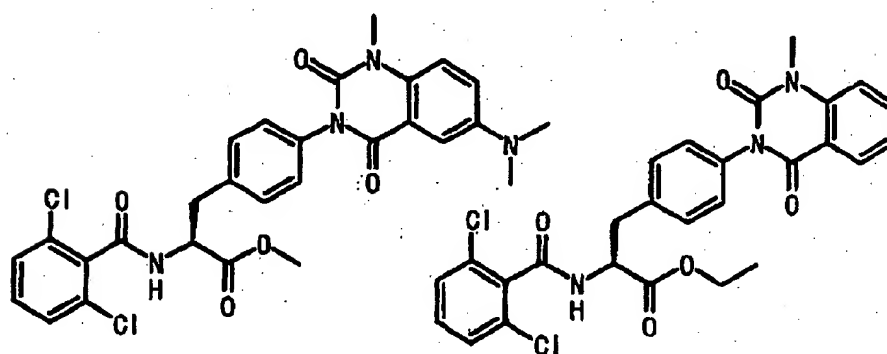
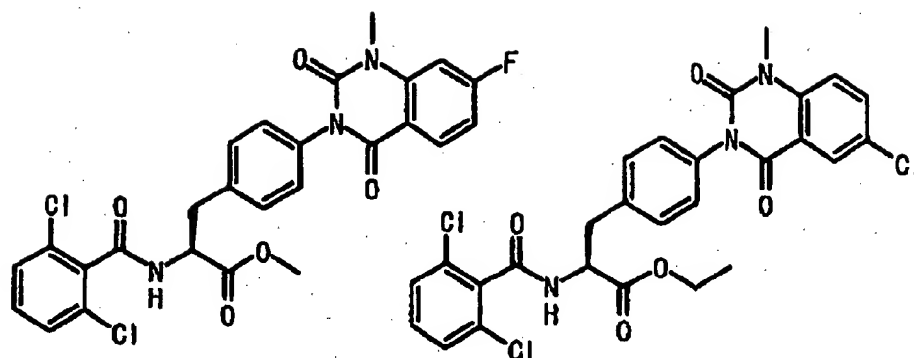
(式中、R<sup>1</sup> はメチル基又はエチル基を示し、R<sup>8</sup> はハロゲン原子又はメチル基を示し、R<sup>10</sup> は水素原子又は低級アルキル基を示し、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup> はそれぞれ同じでも異なってもよく水素原子、メチル基、エチル基又はプロピル基を示し

、またR 1 1、R 1 2は結合して環を形成してもよくその場合R 1 1-R 1 2はトリメチレン、テトラメチレン又はペンタメチレン基を示す。)

17. 下記の式で表される請求項1記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。







18. 請求項 1～17 のいずれか 1 項記載のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする  $\alpha 4$  インテグリン阻害剤。

19. 請求項 1～17 のいずれか 1 項記載のフェニルアラニン誘導体、またはその

医薬的に許容しうる塩を有効成分とする $\alpha 4$ インテグリン依存性の接着過程が病態に關与する炎症性疾患の治療剤または予防剤。

20. 請求項1～17のいずれか1項記載のフェニルアラニン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を含有する医薬組成物。

21. 請求項1～17のいずれか1項記載のフェニルアラニン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするリウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移、移植拒絶いずれかの治療剤または予防剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07039

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D239/96, 239/94, 401/12, 239/78, 253/08, 487/04, 471/04, 285/24, 285/16, 265/26, 487/04, 239/54, 403/04, A61K31/517, 31/53, 31/519, 31/549, 31/536, 31/505, A61P43/00, 29/00, 19/02, 1/04, 37/08, 17/00, 11/06, 17/06, 3/10, 9/00, 9/10, 35/00, 35/04, 37/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D239/96, 239/94, 401/12, 239/78, 253/08, 487/04, 471/04, 285/24, 285/16, 265/26, 487/04, 239/54, 403/04, A61K31/517, 31/53, 31/519, 31/549, 31/536, 31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| P, A      | WO 01/36376 A (Ajinomoto Co., Inc.),<br>25 May, 2001 (25.05.01),<br>the whole document (Family: none)               | 1-21                  |
| A         | WO 99/37618 A (Celltech Therapeutics Limited),<br>29 July, 1999 (29.07.99),<br>the whole document<br>& EP 1051399 A | 1-21                  |
| A         | WO 99/35163 A (Celltech Therapeutics Limited),<br>15 July, 1999 (15.07.99),<br>the whole document<br>& EP 1044215 A | 1-21                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
06 September, 2001 (06.09.01)

Date of mailing of the international search report  
18 September, 2001 (18.09.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int cl<sup>7</sup> C07D239/96, 239/94, 401/12, 239/78, 253/08, 487/04, 471/04, 285/24, 285/16, 265/26, 487/04, 239/54, 403/04, A61K31/517, 31/53, 31/519, 31/549, 31/536, 31/505, A61P43/00, 29/00, 19/02, 1/04, 37/08, 17/00, 11/06, 17/06, 3/10, 9/00, 9/10, 35/00, 35/04, 37/06

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int cl<sup>7</sup> C07D239/96, 239/94, 401/12, 239/78, 253/08, 487/04, 471/04, 285/24, 285/16, 265/26, 487/04, 239/54, 403/04, A61K31/517, 31/53, 31/519, 31/549, 31/536, 31/505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPI DS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| P, A            | WO 01/36376 A (味の素株式会社) 25. 5月. 2001 (25. 05. 01) 文献全体 (ファミリーなし)                            | 1-21             |
| A               | WO 99/37618 A (CELLTECH THERAPEUTICS LIMITED) 29. 7月. 1999 (29. 07. 99) 文献全体 & EP 1051399 A | 1-21             |
| A               | WO 99/35163 A (CELLTECH THERAPEUTICS LIMITED) 15. 7月. 1999 (15. 07. 99) 文献全体 & EP 1044215 A | 1-21             |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06. 09. 01

国際調査報告の発送日

18.09.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4P 8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492